

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE

N° 839

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Irène, Florence, Marie BENOIST

Née le 8 Septembre 1925, à Paris-14°

Présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 1951

**ACTION CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE
DE L'ACIDE GLUTAMIQUE
SUR LE DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR
CHEZ DES ARRIÉRÉS**

Président : M. GIROUD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Irène, Florence, Marie BENOIST

Née le 8 Septembre 1925, à Paris-14°

Présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 1951

**ACTION CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE
DE L'ACIDE GLUTAMIQUE
SUR LE DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR
CHEZ DES ARRIÉRÉS**

Président : M. GIROUD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Cochin
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	BROCQ (P.)
Clinique de cardiologie	CADENAT (F.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MONDOR (H.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	QUENU (J.)
Clinique de la tuberculose	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	DONZELOT (E.)
Clinique de puériculture	FEVRE (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	MONOD (R.)
Clinique des maladies du sang	BERNARD (E.)
Clinique des maladies du système nerveux	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique des maladies des enfants	LELONG (M.)
Clinique des maladies infectieuses	DEGOS (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale ..	CHEVALLIER (P.)
Clinique gynécologique	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	DEBRE (R.)
	Hôtel-Dieu
	Bichat
	Cochin
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ..	Pitié
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	PASTEURVALLERY-RADOT (L.)
	LANTUEJOL (P.)
Cliniques obstétricales	Tarnier
	Baudelocque
	Port-Royal
	LEVY-SOLAL (E.)
Clinique ophtalmologique	LACOMME (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	VELTER (E.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	AUBIN (A.)
Clinique psychiatrique infantile	RICHET (C.)
Clinique rhumatologique	HEUYER (C.)
Clinique stomatologique	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale	SENEQUE (J.)
Clinique urologique	CHABROL (E.)
Embryologie	FEY (B.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD (A.)
Histologie	MOUQUIN (M.)
Génétique	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	LAMY (M.)
Hygiène et médecine préventive	CATHALA (J.)
Médecine du Travail	JOANNON (C.)
	DESOILLE (H.)

Médecine légale	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale et comparée	
Pathologie médicale	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pharmacologie et matière médicale	
Physiologie	
Physique médicale	
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale	
Thérapeutique	

PIEDELIEVRE (R.)
GAILLIARD (H.)
DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
LAVIER (G.)
LEMAIRE (A.)
BARIETY (M.)
DE GENNES (L.)
HAZARD (R.)
BINET (L.)
STROHL (A.)
DESGREZ (H.)
MOULONGUET (P.)
TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.
Anatomie . . .	{ CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch. DEBEYRE (J.) DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	{ Mlle GAUTHIER- VILLARS (P.) Pr. s. ch. BUSSER (F.)
Bactériologie . .	{ FASQUELLE (R.) NEVOT (A.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Chimie médicale.	{ ETTORI (J.) Pr. s. ch. JAYLE (M.-F.) Pr. s. ch. SCHAPIRA (G.)
Dermato- syphiligraphie .	DEGOS (R.)
Histologie . . .	{ BULLIARD (H.) Pr. s. ch. COIJARD (R.) DESCLAUX (P.)
Hydrologie . . .	DEBRAY (C.)
Hygiène	{ BOYER (J.) DEPARIS (M.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) GAULTIER (J.)
Neurochirurgie	N...
Neurologie . . .	SEZE (S. DE)
Obstétrique . . .	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) MERGER (R.) RAVINA (J.) VARANGOT (J.)
Ophthalmologie	{ OFFRET (G.) DESVIGNES (P.)
Oto-rhino- laryngologie	{ HALPHEN (E.) Pr. s. ch. MADURO (R.)
Parasitologie . .	BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale ff . .	CHABAUD
Pathologie chirurgicale . .	{ ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale . .	{ HUGUIER (J.) LAURENCE (G.) LEGER (L.) OLIVIER (Cl.) PADOVANI (P.) POILLEUX (M.) ROUX (M.) RUDLER (J.-C.) VERNE (J.-M.)
Pathologie expérimentale .	MERKLEN (P.)
Pathologie médicale . . .	{ BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DECOURT (J.) DOMART (A.) DREYFUS (G.) FAUVERT (R.) HAMBURGER (J.) KOURILSKY (R.) MAURIC (G.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.)
Pédiatrie	{ LAPLANE (R.) MARIE (J.) LEVY (Mlle J.)
Pharmacologie	{ Pr. s. ch. CHEYMOL (J.-H.)
Physiologie . . .	{ BARGETON (D.) PARROT (J.-L.)
Physique médicale . . .	{ DOGNON (A.) Pr. s. ch. DJOURNO (A.) GOUGEROT (L.)
Psychiatrie . . .	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile . . .	MICHAUX (L.)
Stomatologie . .	CHAPUT (M ^{me} A.)
Thérapeutique .	PERRAULT (M.) chargé d'enseign.
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	{ AMELINE (A.) MENEGAUX (G.) PATEL (J.) SICARD (A.)	Clinique médicale	{ MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
		Clinique obstétricale ..	{ DIGONNET (L.) ECALLE (G.) LACOMME (M.)
Clinique médicale	{ BOULIN (R.) BROUET (G.) CACHERA (R.) GARCIN (J.) HAGUENAU (M.) LENEGRE (J.)	Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
		Clinique O.R.L.	
		Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)

	MM.
Secrétaire de la Faculté	MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA GRAND'MERE

A MA SŒUR
Docteur en Pharmacie

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GIROUD

Professeur d'Embryologie à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a accueilli avec une extrême bienveillance dans son laboratoire et qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

En témoignage de notre respectueuse et profonde gratitude.

AU DOCTEUR DESCLAUX

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

*Qui nous a donné le sujet de notre
thèse et qui nous a guidée tout le long
de ce travail.*

*Avec nos remerciements défectueux et
affectueux.*

AU DOCTEUR SOULAIRAC

Maître de Conférence à la Sorbonne
Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

*Qui nous a prodigué ses conseils au
cours de cette étude.*

Avec notre bien vive reconnaissance.

AU DOCTEUR ISRAEL
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a accueillie dans son service
à la Fondation Vallée.*

AU DOCTEUR KATZ
Ancien Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

*Pour l'aide qu'il nous a apportée.
En témoignage de gratitude.*

A TOUS NOS CAMARADES
MEDECINS ET PSYCHOLOGUES
DE LA FONDATION VALLEE
ET DU LABORATOIRE D'EMBRYOLOGIE
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

En témoignage d'amitié.



INTRODUCTION

Le but de cette étude a été de connaître l'action de l'acide glutamique sur le développement psychomoteur et le comportement des enfants arriérés.

D'autre part, nous rapportons les résultats d'expériences de laboratoire dans lesquelles nous avons tenté de réaliser une carence en acide glutamique, chez des rates en gestation.

1° Nous rappelons les essais thérapeutiques qui ont été faits par différents auteurs en clinique psychiatrique, avec l'acide glutamique.

2° Nous étudions le rôle de l'acide glutamique dans le métabolisme intermédiaire des acides aminés dans l'organisme, en particulier dans le cerveau, ainsi que son action physiologique et pharmacologique.

3° Nous passons en revue les différentes expériences réalisées sur des animaux traités par l'acide glutamique, concernant l'apprentissage de labyrinthes, la prévention des crises convulsives expérimentales, et l'acquisition de réflexes conditionnés.

4° Nous faisons l'exposé et la discussion de nos résultats cliniques.

5° Enfin dans le dernier chapitre nous indiquons les résultats de nos expériences concernant l'administration d'un antiglutamique chez des rates gestantes.

L'ACIDE GLUTAMIQUE SON UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

L'acide glutamique est utilisé en thérapeutique psychiatrique depuis 1943.

PRICE, WAELSCH et PUTNAM l'employèrent la première fois chez des épileptiques.

Ils étudiaient plusieurs thérapeutiques anticonvulsivantes et ils pensèrent que les anticonvulsivants « physiologiques » tels que le dextrose, l'acide pyruvique, l'acide acéto-acétique, par exemple, produisaient leur action en acidifiant le milieu intérieur ou extérieur de la cellule nerveuse. Pour obtenir cette acidification, ils essayèrent l'acide d.l.glutamique, sous la forme de chlorhydrate.

Certains acides aminés racémiques éliminent dans l'urine leur composante non naturelle ; ici il y eut élimination de l'acide d (—) glutamique. On obtint dans le cas présent une molécule d'acide chlorhydrique et l'élimination de deux groupements « carboxyle » dont l'un pouvait servir à l'acidification des urines. Pour maintenir le pH urinaire aux environs de 5, il fallait administrer une dose quotidienne de 12 g de chlorhydrate d'acide glutamique.

Les auteurs découvrirent alors que cette substance prise isolément n'avait pas une action très importante sur le syndrome moteur. Par contre, elle entraînait de notables améliorations sur le syndrome psychique. On connaît la bradypsychie et la bradykynésie des épileptiques, leur « viscosité mentale » ; ces troubles étaient considérablement amendés par le chlorhydrate d'acide glutamique. L'action sur les crises elles-mêmes fut variable. Dans certains cas l'acide glutamique réduisit le nombre des crises, principalement chez les sujets atteints de « petit mal épileptique ».

Quant aux crises motrices du « grand mal », les meilleurs résultats furent obtenus en l'associant aux antiépileptiques habituels (gar-dénal, ou diphénylhydantoïne). Les auteurs remarquèrent aussi que l'action de cet acide aminé était de courte durée, et ne persistait que durant son administration. Le nombre des crises augmentait après cessation du traitement, et diminuait derechef quand il était rétabli.

Le médicament fut bien supporté ; on ne nota qu'un seul cas d'intolérance gastrique sur 8 sujets traités : il n'y eut aucun signe d'atteinte rénale.

L'attention fut éveillée par l'amélioration apportée dans le comportement psychique des malades, puisqu'ils se montrèrent plus ouverts, plus sociables, plus gais.

A la suite de cette découverte de nombreux autres travaux furent entrepris dans différents domaines.

Pendant que d'un côté, on poursuivait les recherches dans le domaine biochimique et métabolique au niveau du cerveau, et que d'autre part, on essayait son action sur l'intelligence et les convulsions chez les animaux, des cliniciens tentèrent d'élargir le champ d'action de l'acide glutamique en étendant son utilisation à toutes sortes de cas nécessitant une stimulation psychique. Il fut alors employé chez des sujets présentant un retard mental, accompagné ou non d'épilepsie ou de convulsions, chez toutes sortes d'oligophrènes, chez des mongoliens, ainsi que chez des schizophrènes traités par le coma insulinaire, pour obtenir le recouvrement de la conscience, en l'associant au glucose.

L'année suivante, en 1944, les mêmes auteurs confirmèrent leurs premières observations : le chlorhydrate de l'acide d.l. glutamique entraînait une diminution de la fréquence des crises de « petit mal », et accroissait simultanément la vivacité psychomotrice des sujets, tandis que les crises de « grand mal épileptique » augmentaient en fréquence.

Ils précisaient par ailleurs que les résultats étaient dus à une action spécifique de l'acide l (·) glutamique naturel et non à l'action acidifiante du racémique.

On pouvait retrouver dans les urines le composé « d » intact. L'acide glutamique se comportait comme un acide faible et n'en-

trainait pas de variation dans l'équilibre acido-basique du sang, même après une ingestion prolongée.

En 1945, DELGADO obtenait de bons résultats chez des épileptiques adultes, avec de faibles doses d'acide glutamique (2 à 4 grammes par jour), joint au gardénal. Les malades ont vu leurs absences disparaître, ils devinrent moins irritables, moins prolixes, de bonne humeur, ouverts, leur mémoire était meilleure, leur pensée moins lente. Tous conscients de leur amélioration, étaient très reconnaissants du traitement reçu.

WAGER, en 1947, étudia les réponses du test de Rorschach obtenues chez des épileptiques avant et après qu'ils eurent reçu de l'acide glutamique. Il fit ses observations sur 60 épileptiques de seize à quarante ans dont le diagnostic clinique d'épilepsie était confirmé par l'électroencéphalographie. Ces malades reçurent pendant un mois seulement chaque jour 9 grammes environ d'acide 1 (+) glutamique. Il constata qu'après ce régime, les sujets étaient plus expansifs, le nombre de leurs réponses au Rorschach était plus important, leurs centres d'intérêts plus vastes, leur perspicacité plus grande. D'autre part, il existait une amélioration des anomalies du tracé électroencéphalographique, le nombre des crises n'était pas modifié, mais la reprise de conscience était plus rapide après la phase d'obnubilation qui succède aux crises. L'utilisation d'une médication de remplacement inactive (« placebo ») pendant les trente jours suivants entraîna une régression dans l'intérêt manifesté au Rorschach, et dans plusieurs cas, un retour à la dysrythmie électroencéphalographique.

Dans la même période, en 1946-47 et 1948, ZIMMERMAN, BURGEMEISTER et PUTNAM employaient l'acide glutamique chez des sujets ayant des crises convulsives avec ou sans retard mental associé, ainsi que chez des débiles mentaux non épileptiques.

Ils déterminèrent empiriquement pour chaque cas les doses, qui étaient variables suivant le métabolisme propre à chaque individu. Ils donnèrent des doses croissantes jusqu'à apparition d'une augmentation de l'activité motrice et psychique des sujets. Ils maintinrent constante la dose maxima tolérée par chaque individu. Les doses employées s'étendaient de 6 g à 24 g, en moyenne 12 g par jour et par personne. Ils signalent même un cas où ils durent

administrer 48 g par jour ! Ils prirent des sujets dont les âges chronologiques s'étendaient de seize mois à dix-sept ans et dont les QI variaient de 30 à 131. Ils utilisèrent plusieurs tests, de diverses catégories, pour tous les niveaux — tests d'intelligence verbale (STANFORD-BINET), tests de performance (GRACE-ARTHUR, MERRILL-PALMER) et des tests de personnalité (RORSCHACH). Ils déterminèrent l'âge mental avant de commencer les traitements, et firent un premier contrôle au bout de six mois. Ils constatèrent une amélioration psychique globale, qui portait aussi bien sur le quotient verbal, et le quotient de performance, que sur la « personnalité ». Les progrès intellectuels furent plus rapides chez les retardés traités que chez des sujets normaux d'intelligence moyenne. Les malades réussirent après traitement, des épreuves auxquelles ils avaient échoué auparavant. Ils avaient gagné de 5 à 12 points de QI au Stanford-Binet.

Les progrès aux épreuves de performance furent plus disparates, probablement à cause des affections neurologiques, dont certains sujets étaient porteurs.

Aux épreuves des tests de l'échelle de Grace-Arthur, ils manifestèrent, comme aux autres tests, une meilleure « adaptation affective », amélioration qui avait été cliniquement constatée. De plus, ils observèrent une amélioration non seulement dans la quantité des réponses, mais encore dans leur qualité (par exemple dans les plans de « recherche de la balle perdue dans le champ »).

Quant au test de Rorschach, le nombre des réponses pauvres diminua de 37 à 19 %, grâce au traitement. Ils remarquèrent chez leurs sujets une meilleure perception des formes.

Chez les épileptiques, ils ne virent aucune relation entre la diminution du nombre ou de l'importance des crises et les variations du QI. Le traitement fut poursuivi six autres mois aux mêmes doses : un deuxième contrôle montra des progrès moins importants dans l'ensemble que les premiers. L'amélioration apportée par l'acide glutamique semblait donc devoir atteindre un « plafond ».

ALBERT, HOCH et WAEELSCH avaient abouti dans le même temps à des conclusions analogues. Ils essayèrent d'emblée l'acide glutamique chez des débiles de six à vingt-six ans. Ils choisirent de préférence des sujets dont la déficience mentale était secondaire

à une affection cérébrale. Ils prirent des sujets qu'ils connaissaient depuis longtemps, et dont le quotient intellectuel n'avait pas varié, ou d'une façon insignifiante, depuis plusieurs années. Les âges mentaux variaient de deux à huit ans. Ils utilisèrent une vaste batterie de tests, et firent le contrôle de l'action de l'acide glutamique en lui substituant par période une médication de remplacement (tablettes de lactose) inactive. Pendant les périodes où les sujets recevaient ce « placebo », les auteurs enregistrèrent une perte presque totale des gains obtenus avec l'acide glutamique. Les sujets avaient reçu celui-ci à la dose de 9 g par jour pendant une période de courte durée, deux à trois mois en moyenne.

Les expérimentateurs conclurent que l'acide glutamique ne semblait pas accroître les possibilités intellectuelles des sujets, mais les rendant plus attentifs, plus calmes, plus persévérants et moins émotifs, il leur donnait la possibilité de récupérer des fonctions intellectuelles plus ou moins inhibées.

Depuis ces dernières années, des auteurs de tous pays ont chacun de leur côté utilisé l'acide glutamique dans différentes sortes d'idiotie ou de débilité mentale.

ACEVEDO CASTILLO et MARTY constatèrent que les progrès réalisés par leur malades étaient proportionnels à la durée d'application du traitement. Au bout de quinze jours de traitement, les sujets avaient gagné en moyenne 3 points de QI, et au bout de soixante-quinze jours ils avaient gagné 12 points.

DELAY et PICHOT étudiant l'oligophrénie phénylpyruvique tentèrent l'emploi de l'acide glutamique, à la suite des travaux précités. Ils constatèrent alors une amélioration très importante de l'état mental de leur malade, principalement de son état affectif ; la jeune fille, qui présentait des « bouffées anxieuses » avec agitation, hypochondrie, et automutilation, se calma, les morsures de ses mains se cicatrisèrent, des progrès intellectuels accompagnèrent l'amélioration de son comportement.

Récemment BREDMOSE, rapporta les résultats obtenus dans différents cas d'oligophrénies qu'il classa selon leur origine — endogène, exogène, cause inconnue et mongolisme. Les niveaux mentaux étaient ceux de l'imbécillité ou de l'idiotie.

Il administra des doses d'acide glutamique variant de 9 à 18 g, pendant dix mois consécutifs pour les uns ; pour les autres, il interrompit pendant une période de trois mois l'acide glutamique, qu'il remplaça par une médication inactive. Il constata chez presque tous les sujets un gain mental appréciable, mais principalement chez ceux de la catégorie des oligophrénies « endogènes ».

Quand l'acide glutamique était interrompu prématurément, les sujets perdaient ce qu'ils venaient d'acquérir ; les progrès réapparaissaient quand l'acide glutamique était rétabli. Il remarqua également que neuf mois après la fin du traitement une baisse de niveau intellectuel commençait à se faire sentir, plus ou moins, chez chacun d'eux.

Avec les mongoliens il obtint, comme avec les autres oligophrènes des améliorations.

ZIMMERMAN et ses collaborateurs publièrent en 1949 les résultats qu'ils avaient obtenu dans le traitement du mongolisme par l'acide glutamique.

Ils constatèrent que l'acide glutamique entraînait une amélioration psychique aussi bien chez les mongoliens que chez d'autres débiles.

Le traitement fut appliqué suivant les mêmes principes que ceux utilisés précédemment par ces auteurs.

Au bout de six mois de cure glutamique, ils constatèrent chez leurs sujets mongoliens quelques progrès d'ordre intellectuel, mais les gains enregistrés étaient moins importants que chez des arriérés non mongoliens. Les progrès avaient été plus lents et plus faibles.

D'autre part, les progrès aux tests de performance furent trop faibles pour entraîner une augmentation des quotients de performance. Les mongoliens étaient maladroits à manipuler le matériel des tests. Cette maladresse pourrait être expliquée par les dysplasies constatées dans la moelle épinière de mongoliens.

Au point de vue physique, l'acide glutamique accéléra la croissance des mongoliens.

L'état de leur peau et de leurs cheveux s'améliora, leurs traits furent moins fixes, et leur expression de visage s'éveilla.

Plus récemment les mêmes auteurs ont étudié l'action de l'acide glutamique chez des sujets dont les quotients intellectuels se plaçaient au niveau limite (70 à 80) ou dans les limites de la débilité légère (55 à 70).

Sur 35 sujets, 12 se sont élevés après traitement à la moyenne basse (QI de 80 à 90) ou au-dessus ; 11 autres ont atteint le niveau limite.

Les auteurs étudièrent ensuite les corrélations entre l'accroissement du niveau intellectuel, le comportement et le test de Rorschach.

L'augmentation maximum du QI se rencontrait dans les cas où le comportement était adapté et le Rorschach « non organique ». L'accroissement le plus faible était dans les cas de mauvais comportement et de Rorschach « organique ».

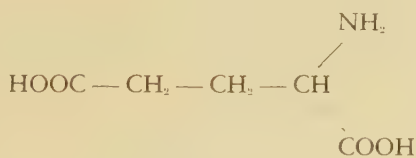
Ils conclurent que dans le comportement des débiles mentaux intervenaient deux facteurs : un facteur intellectuel amendé par l'acide glutamique et un facteur névrotique nécessitant une psychothérapie.

L'acide glutamique fut aussi utilisé avec quelques succès pour enrayer certaines formes de psychoses involutives (PUECH).

D'après cette brève revue, nous voyons que l'acide glutamique est employé très largement en neuropsychiatrie, qu'il agit de façon constante et non spécifique dans divers cas de déficience mentale, dans un sens favorable. L'amélioration n'atteint pas seulement le domaine intellectuel, mais elle porte sur la personnalité globale de l'individu et entraîne une meilleure adaptivité sociale.

CHIMIE DE L'ACIDE GLUTAMIQUE

L'acide glutamique est un acide aminé de la série aliphatique ou acyclique dont la formule développée est la suivante :



C'est un acide monoaminodicarboxylique, que l'on appelle encore acide α aminoglutarique. Il est répandu dans les protéides végétaux. Une particularité intéressante de ce composant est que l'un de ses deux groupements carboxyliques demeure en général libre ; aussi l'aptitude des protéides à se combiner aux bases est-elle grossièrement parallèle à leur teneur en acide glutamique.

Sa formule comporte un carbone asymétrique, il existe de ce fait deux isomères optiques : l'acide l (+) glutamique qui est le composé naturel, et l'acide d (—) glutamique, isomère non naturel.

L'acide glutamique participe d'une façon très particulière au métabolisme des acides aminés.

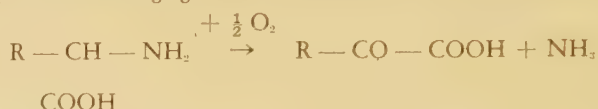
La dégradation des acides aminés dans l'organisme se fait de deux façons : la désamination et la transamination, auxquelles s'ajoute pour l'acide glutamique le phénomène d'amidation.

A. — METABOLISME GENERAL DE L'ACIDE GLUTAMIQUE

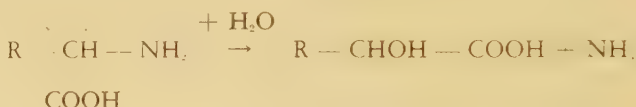
a) DÉSAMINATION.

Celle-ci peut procéder « in vitro » de trois manières :

1^o par oxydation et déshydrogénation, ce qui donne un acide α -cétonique et un dégagement de NH_3 :



2^o par hydrolyse, qui conduit à un acide α alcool et donne également un dégagement de NH_3 :



3^o par réduction, c'est-à-dire un apport d'hydrogène — qui aboutit à un acide gras, avec libération de NH_3 :



Enfin, un quatrième processus peut parfois être réalisé : arrachement direct d'une molécule de NH_3 avec formation d'un acide non saturé.

Divers auteurs admettent qu'« in vivo », c'est le processus oxydatif qui est le plus souvent représenté (EMBDEN, NEUBAUER, KNOOP et KREBS).

KREBS (1935) a montré que tous les acides aminés sont désaminés par des coupes de rein, que la vitesse de désamination est plus grande pour les acides aminés non naturels, c'est-à-dire de la série « d » et que ceux-ci utilisent une molécule d' O_2 quand les acides de la série « l » n'utilisent que $1/2 \text{ O}_2$.

L'ammoniac formé est dégagé en quantité équimoléculaire à l'acide α -cétone formé. Il existe deux systèmes enzymatiques différents pour les deux isomères optiques. La d-acidamino-désaminase, que KREBS nomme d-acidamino-oxydase et que l'on appelle encore d-acidamino-déhydrase (POLONOVSKI), a été isolée du tissu rénal.

La l-acidamino-déhydrase serait liée à la cellule rénale elle-même, dont elle réclame, pour agir, l'intégrité absolue, et l'action combinée de plusieurs enzymes cellulaires.

Mais au milieu de ces systèmes enzymatiques de désamination il faut faire une place à part à l'acide l (+) glutamique qui possède son enzyme propre ; VON EULER (1938) a isolé du foie, du rein et de la levure de bière, entre autres, une l (+) glutamo-déhydrase qui donne à partir de l'acide l (+) glutamique, de l'ammoniac et l'acide acétoglutarique.

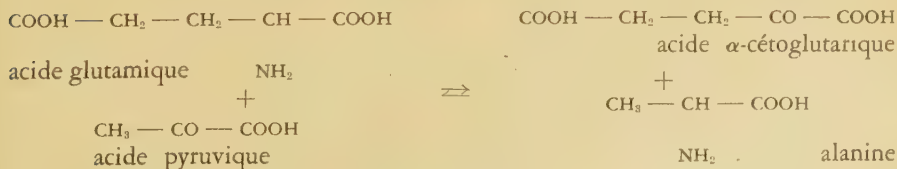
Ainsi l'acide glutamique est-il le pivot de tout le métabolisme intermédiaire de l'azote des acides aminés.

b) TRANSAMINATION.

C'est le transfert du groupement aminé NH^2 d'un acide α aminé, directement sur un acide α cétone, sans formation de NH^3 .

On a observé que dans le muscle l'acide glutamique et l'acide aspartique pouvaient donner des diacides non aminés (comme dans le processus précédent), mais sans formation ni d'ammoniac, ni d'urée, ni d'une amide, et sans variation de la teneur totale en azote aminé. Il y avait donc transamination.

Des coupes, ou un broyat de muscle, étant en suspension dans une solution de bicarbonate de potassium, l'acide l + glutamique qu'ils contiennent passe son groupement NH^2 à l'acide pyruvique, ce qui donne naissance à l'alanine et à l'acide α cétoglutarique.



Ce processus s'effectue à la température ordinaire. Mais le muscle strié n'est pas le seul tissu dans lequel a lieu cette réaction.

Elle peut se produire également dans le muscle cardiaque, le foie, les reins et dans le cerveau. Dans ces organes s'établit simultanément le processus oxydatif enzymatique. L'ammoniac formé est secondairement fixé par l'acide glutamique en excès, qui donne naissance à son amide : la *glutamine*. Quand il y a un apport supplémentaire d'acide pyruvique, la glutamine n'apparaît pas, tandis que l'alanine se forme régulièrement.

La réaction de la transamination peut aussi avoir lieu entre l'acide glutamique et l'acide oxalacétique qui donnent naissance à l'acide α céto-glutarique et à un autre acide aminé : l'acide aspartique.

Toutes ces réactions sont réversibles.

L'acide aspartique peut également donner la réaction de transamination :



Ces trois acides α cétoniques qui sont les accepteurs de NH_4^+ sont les seuls acides de cette catégorie qui soient à l'état libre dans le muscle et le tissu nerveux.

Quand la synthèse de l'acide glutamique est rapide, c'est-à-dire quand le dégagement d'ammoniac libre est élevé, l'acide glutamique formé livre son groupement aminé à l'acide pyruvique et à l'acide oxalacétique. Inversement, quand il n'y a pas formation d'ammoniac, ce sont l'alanine et l'acide aspartique qui donnent leur groupement aminé à l'acide α céto-glutarique : les acides-cétones retourneront dans le cycle acide tricarboxylique (WEIL-MALHERBE, 1950).

Le système glutamique fonctionne par conséquent comme donneur ou comme accepteur de groupement aminé, suivant les quantités d'ammoniac disponible à l'état libre. Quand il fonctionne comme un donneur d'amine, le système glutamique est lié, par la glutamodéhydrase, au cycle tricarboxylique acide et l'ammoniac est fourni régulièrement au système de transamination.

De plus, aussi bien quand il fonctionne comme accepteur que comme donneur d'amine, le système glutamique est lié à la synthèse

de la glutamine ; en l'absence d'ammoniac libre, deux molécules d'acide glutamique réagissant avec une demi-molécule d'oxygène donnent une molécule de glutamine, d'acide α cétooglutarique et d'eau. Cette réaction, jointe à celle qui reforme les acides pyruvique et oxalacétique, rétablit le potentiel d'origine des acides cétoniques accepteurs d'amine et en même temps transforme l'ammoniac en une forme de transport : la glutamine (WEIL-MALHERBE).

c) AMIDATION.

La glutamine peut être synthétisée d'une autre façon, comme nous l'avons entrevu précédemment, à partir d'acide glutamique et d'ammoniac.

KREBS, en 1935, avait montré que des coupes de cerveau ou de rétine ne produisaient pas de grande quantité d'ammoniac, en présence d'un substrat oxydable convenable, particulièrement de glucose. Il montre que l'acide glutamique et l'ammoniac sont capables de produire de la glutamine, en présence de glucose, opinion confirmée par WEIL-MALHERBE en 1936.

La disparition de l'ammoniac avait été attribuée par ces deux auteurs à « l'amidation » ; mais on pense aujourd'hui qu'elle est due partiellement à l'amidation et partiellement à la transamination. La glutamine serait le dernier terme d'une série de réactions, d'un cycle de l'ammoniac, appelé « ammonia-binding mechanism » par WEIL-MALHERBE. Elle est la forme de transport et de mise en réserve de l'ammoniac. Elle est synthétisée dans les centres de formation et hydrolysée dans les centres d'utilisation de NH_4^+ (VAN SLYKE, 1943 — LEUTHARDT, 1938). L'hydrolyse est sous la dépendance d'un enzyme, la glutaminase, qui a été découverte dans le cerveau par KREBS en 1935. Mais cette glutaminase est peu active au pH physiologique (son maximum d'activité est à pH 8,8) et elle est inhibée par l'acide I (+) glutamique naturel (KREBS, 1936).

KREBS par ailleurs a isolé du foie une autre glutaminase qui serait active à pH 7,5 et que l'acide I (+) glutamique n'inhibe pas. Il assure que c'est le réel enzyme d'hydrolyse, probablement identique à la glutaminase II d'ERRERA et GREENSTEIN (1949), alors que la glutaminase I, isolée par eux du foie, des reins, de la rate

et du cerveau, est sans doute la même que la glutaminase cérébrale de KREBS.

On croyait autrefois que les réactions qui consomment de l'énergie réclamaient l'intégrité de la cellule ; or, on sait actuellement que la synthèse de la glutamine peut avoir lieu dans des préparations de foie homogénéisé, ou dans des extraits de foie, à condition cependant qu'il y ait l'adénosine-triphosphate (ATP) qui, au cours de la réaction, se décomposera en adénosine-diphosphate (ADP) et en phosphate inorganique. La glutaminase est activée par le phosphate, tandis qu'elle est inhibée par l'acide glutamique.

La réaction de l'acide glutamique avec l'A.T.P. pourrait expliquer l'inhibition de la glycolyse anaérobie des coupes de cerveau et de la rétine par l'acide glutamique. Cela serait dû à une compétition entre l'acide glutamique et le glucose pour disposer de l'A.T.P. ; et en effet, l'inhibition est levée par l'addition d'A.T.P. (STERN et collaborateurs, 1949 — WEIL-MALHERBE, 1950).

B. - METABOLISME PARTICULIER A L'ACIDE GLUTAMIQUE LES EQUILIBRES TISSULAIRES

L'importance de l'acide glutamique dans le métabolisme cérébral vient du fait que c'est le seul acide aminé qui soit oxydé par le cerveau. Ces trois fonctions — désamination, transamination, amidation — sont intégrées dans un système de neutralisation ou de transfert d'ammoniac, qui est dégagé en grande quantité par l'activité nerveuse et le fonctionnement cérébral, et qui est toxique pour le cerveau (expérience de WINTERSTEIN, de RÖSCH en 1925-1928 et de RICHTER et DAWSON en 1948 sur le dégagement d'ammoniac, au cours de convulsions par anoxie, picrotoxine ou stimulus électrique.)

Des coupes de cerveau plongées dans une solution de RINGER sans substance oxydable provoquent un dégagement important d'ammoniac.

Les « ions NH^+ » entraînent une augmentation de la respiration et de la glycolyse anaérobie. De plus, ils provoquent une

augmentation de l'acétylcholine libre, aux dépens de l'acétylcholine combinée, mais ils inhibent sa synthèse, dans les coupes de cerveau.

L'acide glutamique se trouve en quantité variable suivant les tissus, et il y a un équilibre entre l'acide aminé et son amide la glutamine. L'acide glutamique prédominerait sur la glutamine dans presque tous les tissus (KREBS, 1949).

L'ingestion d'une quantité d'acide glutamique libre, relativement faible, par rapport à celle absorbée dans la nourriture, agirait en augmentant le rapport $\frac{\text{acide glutamique}}{\text{glutamine}}$ (WAELSCH,

1949). La concentration de l'acide glutamique joue un rôle très important dans la respiration cérébrale. DAWSON (1949) a montré que chez le rat en hypoglycémie existait également une chute de la teneur en acide glutamique. Mais quand le glucose et le glycogène ont presque totalement disparu du cerveau, l'acide glutamique n'a baissé que de 32 % et la glutamine est restée intacte. WEIL-MALHERBE en conclut que le cerveau ne peut pas utiliser l'acide glutamique comme source d'énergie de la même façon que le glucose.

Cependant, dans certaines conditions, l'acide glutamique peut maintenir la respiration et le fonctionnement cérébral (TSCHIRGI, 1949). MAYER-GROSS et WALKER, en 1947 et 1949, ont montré qu'en injectant dans les veines de l'acide glutamique à des sujets schizophrènes en coma insulinique, le réveil apparaissait beaucoup plus rapidement et à des taux glycémiques très inférieurs à la normale. Précédemment, en 1945, ils avaient montré que « la conscience » ne réapparaissait qu'à un taux de glycémie de 0,50 %. En utilisant l'acide glutamique, ils obtenaient le réveil à un taux de glycémie autour de 0,25 %. En même temps, ils observaient une élévation rapide du taux du sucre sanguin. NORD, en 1926, avait également obtenu une élévation de la glycémie par des injections endoveineuses d'acide glutamique (cet effet aurait été dû, selon lui, à une hypersécrétion d'adrénaline).

MAYER-GROSS et WALKER ne pensent pas que le glucose qui réapparaît dans le sang, se forme aux dépens de l'acide glutamique,

car ils n'ont pas observé d'augmentation du taux de l'urémie. (Cependant, on sait depuis LEUTHARDT que l'urée peut se former aux dépens de la glutamine.)

D'autre part, les travaux de BUTTS (1937) nous ont appris que l'acide glutamique est un acide aminé glucoformateur et anticétogène, comme le glucose lui-même. Mais on sait aussi par les travaux de QUASTEL et WHEATLEY (1932) que, en présence de glucose (c'est-à-dire en l'absence d'hypoglycémie), dans les conditions normales, l'acide glutamique n'est pas utilisé, ou tout au moins le glucose est utilisé de préférence, sinon seul, dans la respiration tissulaire, en particulier celle du tissu cérébral. WEIL-MALHERBE (1950) conclut que la possibilité de l'acide glutamique de servir à la respiration cérébrale est un effet indirect de son rôle dans le cycle de l'ammoniac.

Le fonctionnement du tissu nerveux serait également en relation avec la production d'acétylcholine. La concentration enzymatique dans les plaques motrices est assez élevée pour fournir très rapidement des quantités appréciables d'acétylcholine, qui aurait un effet stimulant (NACHMANSOHN).

L'acétylcholine peut être responsable de la transmission de l'influx nerveux. NACHMANSOHN et MACHADO, en 1943, ont isolé un enzyme, la choline-acétylase qui, en présence d'A.T.P. et en anaérobiose, synthétise l'acétylcholine.

L'activité de cette choline-acétylase décroît très rapidement par dialyse. Or, l'adjonction d'acide l (· ·) glutamique à des préparations dialysées de choline-acétylase augmente le taux de formation de l'acétylcholine de 4 à 5 fois, à la concentration de 2×10^{-2} M et de 3 à 4 fois à la concentration de 10^{-2} M. L'acide d (—) glutamique, ainsi que l'acide l (+) aspartique n'ont que très peu d'action (NACHMANSOHN, 1943-1945).

Mais si l'on ajoute, au lieu d'acide glutamique, le coenzyme-A (coenzyme de la diastase acétylante) à ces préparations dialysées de choline-acétylase, on observe un accroissement d'activité triple de celui obtenu avec l'acide glutamique (NACHMANSOHN, 1948). Ceci s'explique par le fait que la synthèse du coenzyme-A à partir de l'acide pantothénique par des suspensions lavées de *Clostridium*

saccharobutyricum ou d'intestin de lapin exige la présence d'acide glutamique, et de lui spécifiquement (MINZ, COHEN et COHEN-BAZIRE).

C. — DOSAGES DE L'ACIDE GLUTAMIQUE

Il existe diverses méthodes de dosage de l'acide glutamique ou de la glutamine dans les milieux biologiques.

Certains auteurs utilisent des méthodes diastasiques, avec la ninhydrine ou l'acide nitreux (HAMILTON et NEUBERGER).

La plupart des autres auteurs utilisent des méthodes chimiques qui consistent à doser l'azote amidé.

Il est intéressant de connaître la teneur en acide glutamique ou en glutamine des divers organes, si le sujet est normal. En effet, comme le suggèrent DELAY et PICHOT, des variations de la concentration des humeurs peuvent entraîner des modifications du métabolisme glutamique.

Chez les sujets normaux, le taux d'acide glutamique dans le plasma sanguin et le liquide céphalo-rachidien est de l'ordre de 5 à 12 mg % (HAMILTON, 1945 — ARCHIBALD — HARRIS — BOULANGER et OSTEUX, 1949).

Chez des malades, présentant une affection neurologique, des taux semblables furent trouvés.

Cependant, les taux les plus élevés de glutamine (9 à 12 mg %) dans le liquide céphalo-rachidien ont été rencontrés dans des cas de syphilis nerveuse, tandis que les taux les plus bas (6 à 8 mg %) ont été constatés chez des malades ayant une maladie « organique » du système nerveux, et chez des idiots et des mongoliens (HARRIS, 1945).

D. — ROLE PHYSIOLOGIQUE DE L'ACIDE GLUTAMIQUE SUR LA CROISSANCE

Cherchant à déterminer la valeur physiologique des divers acides aminés afin de compléter la liste des acides aminés indispensables à la conservation complète et à la croissance d'un organisme, divers auteurs, en particulier ROSE et WOMACK en 1947-

1948, furent amenés à étudier l'acide glutamique. Ils utilisèrent pour cela 300 jeunes rats nourris par un régime dépourvu de l'acide aminé en question : l'adjonction à ce régime du produit manquant détermina un accroissement statistiquement significatif du gain moyen des animaux. Ils obtenaient un gain dans la croissance avec la proline ; mais ni l'un ni l'autre de ces acides aminés ne se révélait aussi efficace que l'arginine. Ils interprétèrent ces résultats en mentionnant l'interconversion de ces divers acides aminés entre eux. Comparant ensuite les effets de l'arginine seule, ou de l'arginine et proline, et de l'arginine avec proline, hydroxyproline et acide glutamique, ils observèrent que ce dernier régime était supérieur aux deux autres. Ils attribuèrent alors la qualité de ce régime à la présence de l'acide glutamique.

D'autre part, ils nourrirent des rats pendant vingt-huit jours avec les 10 acides aminés connus comme essentiels à la croissance. Ils constatèrent que l'addition à ce régime d'acide glutamique avait une action stimulante manifeste sur la croissance. D'un autre côté, la suppression de l'acide glutamique d'un régime contenant les 19 acides aminés (indispensables et facultatifs) entraînait une baisse du taux de la croissance.

Par contre, de même que précédemment, ils n'obtenaient avec l'acide aspartique aucune action stimulante sur la croissance des rats.

ZIMMERMAN et ROSS, dans leurs expériences sur le parcours d'un labyrinthe par des rats nourris avec un supplément d'acide glutamique, obtinrent des courbes de poids parallèles pour les deux lots : rats « glutamique » et rats témoins.

On sait par ailleurs que l'acide glutamique est un facteur de croissance indispensable à certains microorganismes. Cette propriété est utilisée pour le dosage microbiologique de l'acide glutamique, par exemple avec le *Lactobacillus arabinosus* ou le *Lactobacillus casei*.

De même, quand on remplace tout ou partie du groupement carboxyle de l'acide glutamique par quelque autre groupement, on inhibe la croissance du *Staphylococcus aureus*, cette inhibition est levée par l'addition d'acide L + glutamique (LICHTENSTEIN). D'autres micro-organismes requièrent la présence de glutamine dans le milieu nutritif (WAELSCH).

Dans la levure de bière, on a trouvé 6 acides aminés à l'état libre, parmi eux l'acide glutamique. Leur concentration à l'intérieur de ces cellules dépend en partie de la richesse du milieu en acides aminés. Le prélèvement par les cellules, de l'acide glutamique dans le milieu extérieur, est sous la dépendance de la fermentation simultanée du glucose qui fournit l'énergie. Par contre, la présence dans le milieu d'un sel d'ammonium diminue à la fois la teneur de ce milieu en acide aminé, et le taux d'assimilation par la levure. Mais dans une solution saline dépourvue d'acides aminés, l'addition de glucose fait baisser la teneur en acide glutamique des cellules, tandis que si l'on ajoute aussi de l'ammoniac, la quantité d'acide glutamique reste constante à l'intérieur des cellules. Ceci suggère que, ou bien l'acide glutamique est synthétisé dans ces conditions, ou bien l'ammoniac est assimilé de préférence (TAYLOR).

E. — TOXICITE DE L'ACIDE GLUTAMIQUE

MADDEN et ses collaborateurs étudièrent la tolérance des chiens aux injections intraveineuses des divers mélanges synthétiques d'acides aminés cristallisés, naturels ou racémiques. Ils constatèrent que certains mélanges contenant les dix acides aminés indispensables additionnés d'autres amino-acides facultatifs, à l'exception de l'acide glutamique, ne produisaient aucun trouble, aucun symptôme d'intolérance, même s'ils étaient injectés à des doses supérieures à 10 mg d'azote par kilogramme de poids corporel et par minute, les doses totales étant supérieures à 300 mg par kg de poids.

Mais sitôt que l'acide glutamique était introduit dans les mélanges, apparaissaient des vomissements à des taux d'azote de 4 mg par kg de poids et par minute ; les vomissements survenaient dès le premier jour de l'injection, et après toute injection contenant plus de 100 mg par kg de poids corporel d'acide glutamique.

La lenteur de l'injection n'entravait pas l'apparition de vomissements. Ils obtinrent le même effet en injectant des « casein digests » mais à des taux d'azote de 2 mg par kg et par minute.

Ils attribuèrent cette propriété à la présence de l'acide glutamique dans la caséine (24,6 % selon SMYTH).

D'autre part, SMYTH, LEVEY et LASICHACK étudièrent l'effet nauséeux et émétisant de l'acide glutamique chez l'homme, mais sans en avertir leurs patients (des volontaires), afin d'éviter toute suggestion et d'éliminer le facteur psychique.

Ils firent des injections intraveineuses de diverses solutions contenant les unes 0,82 gramme, les autres 8,20 grammes d'acide glutamique neutralisé par du bicarbonate de sodium. L'acide glutamique était dissous soit dans de l'eau, soit dans 500 cm³ d'une solution à 8 % des 10 acides aminés indispensables et de glycine.

Ils injectèrent à la vitesse de 16 à 45 cm³ par minute.

Deux autres groupes de sujets reçurent, les uns le mélange d'acides aminés avec un supplément d'acide aspartique, les autres le mélange d'acides aminés seuls.

Ils constatèrent les faits suivants : parmi les trois sujets qui reçurent 0,82 g d'acide glutamique, un présenta des nausées, un vomit. Sur les cinq qui reçurent 8,20 g d'acide glutamique dans de l'eau, deux eurent des vomissements et deux des malaises. Sur les dix-sept sujets de la totalité de l'expérience, il y en eut huit qui vomirent et trois qui présentèrent des nausées.

Avec l'acide aspartique, il y eut quelques nausées.

Aucun trouble ne fut enregistré dans le groupe témoin.

Ils étudièrent enfin l'action de l'acide glutamique sur l'appétit. Ils constatèrent que la diminution de la prise de nourriture était secondaire aux vomissements. Les sujets qui ne vomirent pas et n'eurent pas de nausées ne manifestèrent pas d'anorexie.

Les auteurs pensent que c'est la présence d'acides aminés dicarboxyliques qui provoque l'intolérance aux hydrolysats de caséine.

ACIDE GLUTAMIQUE

ESSAIS EXPÉRIMENTAUX DE LABORATOIRE

Au point de vue expérimental, certains auteurs ont étudié l'influence de l'acide glutamique sur le comportement de l'animal, et tenté de préciser son action sur les réflexes conditionnés.

Par ailleurs, d'autres auteurs ont cherché à mettre en évidence son pouvoir anticonvulsivant.

I. — ACTION SUR LE COMPORTEMENT

Dans l'ensemble, les expériences ont porté sur le rat et ont été poursuivies suivant des protocoles différents. Les résultats ont été positifs en général, avec des variations plus ou moins grandes dans la qualité des effets obtenus.

En 1944, pour la première fois, ZIMMERMAN et ROSS ont soumis des lots de rats traités par différentes substances, dont l'acide glutamique, à l'épreuve du labyrinthe linéaire. Ils ont comparé les résultats des performances avec ceux de rats témoins.

Afin d'éliminer le plus grand nombre possible de causes d'erreurs, le labyrinthe fut installé dans une pièce sombre éclairée d'une lumière diffuse afin d'éviter les ombres. Un ventilateur y fut adjoint pour faire écran aux bruits.

Les animaux choisis étaient des rats mâles albinos « Sherman », âgés de six semaines ; ils furent divisés en deux lots.

Le premier lot reçut pendant quinze jours de l'acide 1 (+) glutamique, à la dose de 200 mg par jour et par animal. Les performances obtenues furent notablement supérieures à celles des ani-

maux témoins. Les rats traités firent un nombre moitié moindre d'essais que les témoins ; ils commirent moins d'erreurs que ceux-ci pour apprendre le parcours du labyrinthe.

Le second lot reçu un dérivé de l'acide l — glutamique, l'acide d.l. pyrolidone carboxylique à des doses variées. La comparaison avec un groupe témoin ne fournit aucune différence significative dans les performances obtenues.

On doit noter que les épreuves choisies avaient permis d'obtenir des résultats identiques chez les témoins de ces deux lots d'expérience.

Arguant de ces résultats, les auteurs émettent l'opinion que cette épreuve du labyrinthe joue le rôle d'indicateur du métabolisme *in vivo* en rappelant que ce corps favorise la formation de l'acétylcholine.

ALBERT et WARDEN confirmèrent peu après les résultats des précédents auteurs en utilisant une autre épreuve. Les animaux furent placés dans une cage circulaire avec une série de neuf étages superposés, de plus en plus difficiles à atteindre, et qu'il est nécessaire de gravir pour trouver la nourriture. Quand l'épreuve devenait trop difficile pour l'animal, celui-ci tombait. On gardait comme résultat valable de l'épreuve le dernier plateau qu'il avait pu atteindre.

Les auteurs divisèrent leurs animaux en deux groupes. Le premier groupe de neuf rats reçut dans la nourriture un supplément de 150 mg d'acide glutamique par jour et par rat pendant quatorze semaines — le régime ayant été instauré deux semaines avant les expériences. Il reçut ensuite un supplément de 250 mg d'acide glutamique par rat et par jour, pendant vingt-six semaines. Le deuxième groupe comprenait huit rats témoins.

Ces deux groupes reçurent la même quantité de nourriture équilibrée.

Les résultats obtenus furent les suivants :

Le premier plateau était atteint par les rats des deux groupes indistinctement.

Au second plateau ne parvenaient que 50 % des rats témoins, alors que tous les animaux au régime glutamique le franchissaient.

La différence s'accroît au troisième plateau, où parvenaient seulement 25 % des témoins, tandis qu'un seul des animaux « glutamiques » échouait à cette épreuve.

L'accès aux quatrième et cinquième plateaux ne fut réussi par aucun des témoins. Seul un rat « glutamique » put y parvenir.

L'expérience prend une valeur d'autant plus grande que RIESS étalonnant cet appareil avait obtenu avec des animaux normaux des résultats identiques à ceux des témoins de cette expérience.

Trois ans plus tard, en 1947, HAMILTON et MAHER reprirent et poursuivirent les expériences précédentes. Ils utilisèrent un autre matériel : trois tables, de forme et de matière différentes, reliées à un point central par des chemins montants. Le rat est nourri sur une des tables pendant dix secondes, puis placé sur une autre table d'où il doit partir à la recherche de la première.

Ils ont testé ainsi quarante-neuf rats de la colonie « Sprague Dawley », qu'ils divisèrent en deux lots de vingt-quatre et vingt-cinq rats.

Le régime alimentaire se composait de farine de froment complet et de lait homogénéisé, en quantité égale pour les deux lots. Le groupe de vingt-quatre rats reçut, avant sa nourriture de base, 275 mg d'acide glutamique par animal et par jour, mélangés à de l'eau et à un quart de tranche de pain. Les animaux nourris ainsi étaient âgés de quatre-vingt-dix-neuf jours. L'expérience ne commença que vingt jours plus tard et se poursuivit pendant vingt-quatre jours.

Les six premiers jours, on laissa les animaux explorer le parcours vingt minutes par jour : le test proprement dit — dix-huit épreuves en tout — commença seulement après.

Les critères furent établis sur :

- le nombre d'essais parfaits ;
- le nombre des erreurs ;
- le temps en secondes pour la totalité de l'expérience ;
- le nombre d'animaux ayant réussi le test.

La différence la plus sensible parut résider dans le fait que les animaux traités à l'acide glutamique se montrèrent plus actifs que les témoins et parcoururent librement plus de trajet pendant

la période d'exploration. Dans les épreuves proprement dites, il ne semble pas qu'il y eut de résultats significatifs.

MARX entreprit en 1948 et 1949 des recherches de même ordre ; il utilisa une épreuve plus compliquée : un labyrinthe avec un parcours à eau. Il se servit du « Stone multiple T water maze », qu'il modifia ainsi : il prit un matériel galvanisé peint en noir et dont les couloirs étaient larges de dix centimètres, profonds de quarante centimètres et contenaient une hauteur d'eau de vingt centimètres.

Dans une première série d'expériences, il prit cent vingt-cinq rats (soixante-treize femelles et cinquante-deux mâles) qu'il sépara en trois groupes :

1° un lot auquel on administra par sonde gastrique quotidiennement et à chaque rat un centimètre cube d'une solution contenant 200 milligrammes d'acide glutamique ;

2° un lot auquel on donna une même quantité de glycine ;

3° un lot témoin qui reçut de l'eau distillée.

Pendant quatre semaines les lots d'animaux furent soumis à ces régimes divers et furent alors testés une première fois. Les épreuves furent à cette date répétées à une cadence variable — l'intervalle séparant chaque épreuve s'étendait de deux heures à vingt minutes.

Puis les rats furent laissés au repos pendant deux semaines, cependant qu'une nourriture identique pour chaque lot continuait à leur être administrée. Après ce délai eut lieu une nouvelle série d'épreuves comparable à la première. Aucune différence ne put être relevée entre les divers lots de rats, et notamment celui nourri avec l'acide glutamique ne réalisa pas de meilleures performances.

Dans une deuxième série d'expériences, MARX utilisa la même épreuve en modifiant deux constantes : 1° le nombre d'essais quotidiens de chaque rat, qui fut limité à cinq par jour — les épreuves étant poursuivies jusqu'à une réalisation parfaite ; 2° le régime administré : il fit varier dans les divers lots la quantité d'acide glutamique, qu'il administra à des taux de 3,5 %, 5 %, 13,5 % et 20 %, suivant les animaux envisagés. Il arriva aux mêmes con-

clusions que lors de sa première expérience, et souligna le fait que l'acide glutamique ne modifiait pas les aptitudes des rats, quelle que fût la quantité prise par l'animal.

Malgré ces résultats, il ne conclut pas d'une façon totalement négative. Il pense, en effet, que l'acide glutamique influencerait l'exécution et non le pouvoir d'apprendre. Il n'aurait pas de rôle direct sur les fonctions psychologiques, mais serait métabolisé de façon à fournir de l'énergie qui faciliterait les performances en augmentant l'activité générale et la vigueur de l'animal — sans toutefois accroître l'activité d'une façon telle que cela soit sensible dans la réalisation du parcours d'un labyrinthe de cette difficulté.

Dans l'ensemble, l'acide glutamique a permis aux animaux de réaliser de meilleures performances, en les rendant plus actifs et en facilitant leur adaptation à la situation.

En regard des expériences positives que nous venons de décrire, il n'existe qu'une expérience contradictoire. STELLAR et MAC ELROY, en 1948, ont repris l'expérience de ZIMMERMAN et ROSS, avec le labyrinthe linéaire. Ils étudièrent deux lots de quatorze rats de couleurs, chacun, assortis comme sexe, comme poids et ayant des litières identiques. Jusqu'à l'âge de six semaines, ces rats étaient nourris *ad libitum* avec le régime « Purina fox chow checkers ». A partir de ce moment, ils furent isolés et n'eurent accès à leurs mangeoires individuelles contenant un « Growena chick mash » que pendant une heure par jour. Avant cette heure d'alimentation quotidienne, on donnait à chaque animal un supplément de 5 grammes de nourriture de base à laquelle étaient ajoutés 200 milligrammes d'acide glutamique neutralisé, pour les rats d'un des lots. L'autre lot — animaux témoins — reçut la même quantité de supplément sans l'adjonction d'acide glutamique. Ce régime fut poursuivi tout le temps de l'expérience, qui commença dix jours après le début du régime.

Pendant quatre jours chacun des rats fit une exploration préliminaire des éléments dissociés du labyrinthe. Les vingt et un jours suivants, les rats firent un parcours par jour dans le labyrinthe reconstitué. Les animaux passèrent toujours dans le même ordre ; on a simplement alterné, au cours de chaque séance, les animaux d'expérience et les témoins.

N'ayant constaté aucune supériorité d'un lot sur l'autre dans l'apprentissage et le parcours du labyrinthe, les auteurs tentent d'extérioriser une différence d'activité des divers animaux en compliquant le test ; pour cela, ils se sont servis de deux labyrinthes de difficulté croissante ; le « Warner Warden double alternative — 8 culs-de-sac » et le « 4 culs-de-sac double alternation elevated ». Ils éliminèrent les traces d'odeur entre chaque parcours avec du crésyl, et ils intercalèrent, dans le deuxième labyrinthe, chacun de ses éléments.

Les auteurs ne notèrent aucune différence significative entre les résultats de chaque rat.

Mais cette seule expérience ne suffit pas pour infirmer les résultats positifs et significatifs obtenus par ailleurs.

II. — ACTION SUR LES CRISES CONVULSIVES

Quelques auteurs étudièrent l'action de l'acide glutamique sur les crises convulsives expérimentales. S'appuyant sur le fait qu'une augmentation de l'excitabilité entraîne une élévation du taux de l'ion ammonium dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien, en 1943 SAPIRSTEIN créa des crises convulsives chez des lapins normaux avec une solution de chlorure d'ammonium à 2 1 2 %, dont il injecta, dans une veine, 1 cm³ par kg de poids, toutes les cinq minutes jusqu'à l'obtention d'une crise convulsive généralisée. Les douze lapins utilisés, qui pesaient en moyenne 2 kg, présentèrent des convulsions avec 15 à 25 cm³ de la solution. Dans un second stade de l'expérience il fit, peu de temps avant l'injection de chlorure d'ammonium, une injection intraveineuse d'acide 1 (+) glutamique neutralisé. C'est ainsi que dans huit expériences, l'administration de 50 cm³ d'une solution à 5 % d'acide glutamique et 3 % de bicarbonate de sodium prévint totalement l'apparition des crises convulsives après injection de 50 cm³ de la solution de chlorure d'ammonium.

SAPIRSTEIN fit une épreuve de contrôle en utilisant une solution d'acide 1 (+) aspartique équimoléculaire à la solution d'acide glutamique. A l'inverse de celle-ci, elle ne montra aucun pouvoir anti-convulsivant préventif.

GOODMAN et ses collaborateurs, en 1946, provoquèrent des crises convulsives généralisées par le métrazol chez des souris albinos. Ils l'utilisèrent par voie parentérale (sous-cutanée) à des doses de 85 milligrammes par kg de poids corporel. Vingt souris reçurent, deux à cinq heures avant l'injection de métrazol par voie digestive, une solution de glutamate de sodium à raison de 0,50 g à 1 g par kg de poids. Dix souris témoins reçurent aussi *per os* un volume égal d'une solution de chlorure de sodium, avant le métrazol.

L'acide glutamique ne parut avoir aucun effet appréciable sur les convulsions — ni sur la durée des crises, ni sur leur caractère et leur intensité, ni sur le temps mis pour le réveil.

Les mêmes auteurs expérimentèrent encore l'acide glutamique comparativement à d'autres agents anti-convulsivants chez divers animaux, et sur des crises convulsives provoquées électriquement.

Ils administrèrent l'acide glutamique sous forme d'acide ou de sel sodique à pH 7 par voie orale ou parentérale à des doses allant de 0,25 à 6 g de l'acide aminé par kg de poids corporel.

Quel que soit le processus expérimental, l'acide glutamique sembla inefficace dans la prévention ou la modification de convulsions produites électriquement ou chimiquement. Il n'éleva pas le seuil normal d'excitation, ne modifia pas le caractère des convulsions produites par des courants « supra-maximaux » et ne protégea pas contre l'abaissement du seuil convulsivant par hydratation (chez le rat).

HAMILTON, en 1947, essaya également de tester l'action de l'acide glutamique sur l'émotivité et la sensibilité aux crises convulsives.

Il utilisa pour cela le « water wading test » et la « seizure box » et prit des rats, respectivement de cent quarante-trois et cent cinquante-huit jours, qu'il testa pendant six jours pour le premier, et quatre jours pour le deuxième test.

Il les nourrit avec la même nourriture de base et le même supplément d'acide glutamique que les rats soumis à l'apprentissage du labyrinthe.

Les résultats qu'il obtint furent ininterprétables en raison de leurs trop grandes variations et du trop petit nombre de rats qui présentèrent des convulsions.

Par contre, d'autres expérimentateurs rapportèrent des résultats intéressants concernant l'effet de l'acide glutamique chez des animaux génétiquement tarés ou carencés.

GINSBURG et ROSS firent récemment, en 1950, une série d'expériences sur des souris génétiquement homogènes depuis plus de cinquante générations et connues pour présenter des crises épileptiques sous l'effet du son, auquel elles sont extrêmement sensibles, à un âge donné. Ils injectèrent sous la peau de cinquante souris (vingt-et-un mâles et vingt-neuf femelles) 0.1 mg par 10 grammes de poids corporel d'une solution de 200 mg par ml d'acide glutamique. Au bout de huit à quatorze jours de ce traitement, avec les souris de trente jours, il fit un test par jour pendant quatre jours. Pendant ces jours-là, il injecta l'acide glutamique trente à quarante-cinq minutes avant son expérience.

Il fit la moyenne des quatre expériences et constata que si l'acide glutamique n'eut pas d'influence sur l'apparition des crises, par contre, il en atténua beaucoup la fréquence, qui baissa en moyenne de 18 % par rapport au groupe de souris témoins qui ne reçurent pas l'acide glutamique et furent soumises à la même expérience. La diminution de la fréquence des crises fut surtout sensible chez les souris mâles où elle fut en effet, de 26 % contre 11 % chez les souris femelles. Les souris mâles de cette race sont plus sensibles au son que les femelles d'environ 10 %.

En 1948, les DAVENPORT avaient étudié l'excitabilité cérébrale de rats carencés en pyridoxine (vitamine B6) par addition dans leur régime de 10 à 50 milligrammes, par kg de nourriture, de désoxypyridoxine. Après trois semaines de ce régime, les animaux montrèrent de petits signes de déficience et un abaissement du seuil d'électrochoc, qui est la plus petite quantité de courant électrique, mesurée en milliampères, nécessaire pour provoquer une crise clonique détectable.

L'addition à leur nourriture de 2 % d'acide glutamique pendant dix jours amena une très légère augmentation du seuil d'électrochoc.

En poursuivant la carence chez d'autres rats, ils obtinrent une acrodynie bien développée et une excrétion abondante d'acide xanthurénique dans les urines.

L'adjonction d'acide glutamique au régime, pendant six jours, ne provoqua qu'une élévation insignifiante du seuil ; mais l'injection de pyridoxine fut suivie d'une élévation du seuil beaucoup plus importante et plus rapide que chez les rats témoins.

Elévation du seuil après pyridoxine	Chez les rats ayant reçu de l'acide glutamique	Chez les rats témoins
—	—	—
Dans les 5 h	2,5 m A	0,9 m A
Dans les 24 h	3,3 m A	2,5 m A

Donc si l'acide glutamique change l'excitabilité cérébrale de rats maintenus à un régime normal, il a élevé le seuil d'électrochoc de rats légèrement carencés en vitamine B6 et il a hâté le retour à la normale après injection de pyridoxine chez des rats fortement carencés en vitamine B6.

Ces expériences nous montrent que si l'acide glutamique n'a qu'une action inconstante sur les crises convulsives provoquées chez des animaux normaux, il a au contraire une action protectrice certaine, employé seul ou comme adjuvant, chez des animaux présentant une déficience organique.

III. — ACTION SUR LES REFLEXES CONDITIONNES

Dans une autre sorte d'expérience, l'acide glutamique fut essayé par MUJICA et GARNHAM en 1949-50. Ils étudièrent l'action du sel sodique sur les réflexes conditionnés. Une série d'expériences sur le chien concernant l'acquisition d'un réflexe conditionné moteur, au moyen de stimuli électriques et d'un réflexe salivaire, leur permit de conclure que le glutamate de sodium administré par des injections intraveineuses, en améliorait l'efficacité (acquisition du réflexe conditionné ou réapparition du réflexe en voie d'extinction).

RÉSULTATS CLINIQUE

Nous avons, de notre côté, expérimenté l'action du chlorhydrate d'acide glutamique dans l'arriération mentale.

Nos expériences sont de deux sortes. D'une part nous avons traité un groupe de dix-huit enfants internés à la Fondation Vallée de l'hospice de Bicêtre, choisis suivant des étiologies variées et des âges divers.

Nous avons suivi pendant la même période un autre groupe de dix-huit enfants, dont les âges étaient analogues et les étiologies comparables à ceux du premier groupe. Tous ces enfants vivaient dans des conditions identiques et ont été soumis aux mêmes influences pendant toute la durée du traitement.

D'autre part, nous avons réuni un groupe d'enfants et d'adolescents traités en cure libre dans leur famille ; ces sujets étaient par conséquent soumis à des influences variables. Nous avons retenu parmi de nombreux consultants ceux qui ont pu être suivis régulièrement et à qui le chlorhydrate d'acide glutamique a été administré, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, pendant une période supérieure à trois mois.

I. — GROUPE D'ENFANTS INTERNES

Ce groupe comprend des fillettes internées à la Fondation Vallée longtemps avant le début du traitement. Elles ont été suivies médicalement et psychologiquement de façon systématique.

Les âges chronologiques de ces enfants varient de deux ans à seize ans, leurs âges mentaux de trois mois à neuf ans quatre mois. Leurs arriérations relèvent des causes les plus diverses.

Nous avons classé les enfants suivant les résultats obtenus. On pouvait penser que ceux-ci étaient susceptibles de varier selon l'étiologie envisagée ; ainsi pouvaient ultérieurement être posées des indications thérapeutiques.

Les enfants ont suivi le traitement de façon continue, pendant huit mois consécutifs ; ce traitement a dû être interrompu quelques jours seulement, pour l'une ou l'autre d'entre elles, à cause d'un malaise intercurrent (état fébrile, vomissements), mais il a été repris dès que l'état général de l'enfant l'a permis.

Chaque enfant a reçu 8 grammes d'acide glutamique par jour, en trois fois, au cours des repas. Nous avons commencé le traitement par une dose plus faible, 5 grammes seulement par jour, afin d'éprouver la tolérance du terrain, et nous avons augmenté les doses progressivement mais rapidement, en une dizaine de jours, afin d'atteindre très vite la dose que nous avons fixée et qui fut maintenue constante pour chaque enfant pendant les huit mois de l'expérience clinique qui eut lieu au cours de l'année 1950.

Nous avons établi ce traitement sur une longue période, à des doses uniformes, afin de pouvoir faire une comparaison des résultats obtenus.

Les enfants ont été testés avant et après le traitement avec les tests suivants — test de BINET et SIMON, revision de Terman, 1917, le test de GOODENOUGH, « dessiner un bonhomme debout », celui de FAY : « dessiner une dame qui se promène, et il pleut », l'échelle de Grace ARTHUR complète ou partielle (labyrinthes de PORTEUS et cubes de KOHS), test de IZARD et SIMON, et test de GESELL pour les enfants dont le niveau était extrêmement bas.

1° — *RESULTATS FAVORABLES
AVANT LA FIN DU TRAITEMENT*

OBSERVATION N° 1

Jacqueline V..., née le 11 mai 1937.

ANTÉCÉDENTS.

Ses parents étaient bien portants. A la naissance elle a présenté un hématome extra-dural pariétal droit.

Le développement psychomoteur de la petite enfance fut normal.

MORPHOLOGIE.

Son faciès est aplati d'avant en arrière ; elle a un certain degré de prognatisme de la mâchoire inférieure.

EXAMEN NEUROLOGIQUE.

Celui-ci a montré une hypo-tonie des muscles abducteurs et adducteurs des membres, une hyperlaxité ligamentaire, une ébauche de clonus du pied, un tremblement continu des mains, des mouvements choréothétosiques, des spasmes de la face et des doigts, et de la paratonie. Les réflexes pupillaires étaient lents à la lumière. Elle était énurétique. Une ventriculographie gazeuse indiqua une tension du liquide céphalorachidien intracrânien normale ; les ventricules latéraux étaient à leur place et communiquaient librement entre eux.

" Un ventriculogramme a montré une image des ventricules latéraux traduisant une agénésie du corps calleux.

COMPORTEMENT.

Pendant les examens pratiqués avant le traitement elle était très bavarde, racontait de nombreuses histoires, faisait des jeux verbaux par assonance. Ses paroles étaient fréquemment entrecoupées d'un rire spasmodique non motivé accompagné de grimaces. Elle nous paraissait incapable d'acquérir aucune notion scolaire, ou d'exécuter aucun travail manuel. Elle était gau-

chère. Elle avait parfois des accès de violence, frappait ses camarades, lacérait ses vêtements.

Avant que la période de traitement ne fût complètement écoulée, l'énurésie avait cessé; elle n'est pas réapparue, depuis la fin du traitement.

D'autre part, il fallut attendre quelques mois après la cessation du traitement pour observer des modifications dans le comportement de Jacqueline. Elle s'est stabilisée progressivement, est devenue moins violente et moins impulsive, ne frappant plus ses camarades et ne déchirant plus ses vêtements. Environ 5 mois après la fin du traitement elle a pu être admise dans une classe d'enseignement technique où elle est initiée au travail du raphia, au tissage, à la cuisine.

Les test pratiqués avant et après le traitement ont donné les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	4 ans, 6 mois	4 ans, 10 mois
Q. I.	36	36
GOODENOUGH	0	5 ans 1/2
GRACE ARTHUR (moy.) .	moins de 5 ans	5 ans 1/2

Le bonhomme dessiné avant le traitement était informe; elle avait représenté — nous dit-elle — les yeux, le nez, et deux bouches. En fait on ne pouvait rien identifier. Après le traitement, elle fit un dessin beaucoup mieux ordonné, où l'on pouvait reconnaître un bonhomme.

OBSERVATION N° 2

Janine W..., née le 2 mars 1936.

ANTÉCÉDENTS.

Nous n'avons pas de renseignements précis sur ses parents. Sa sœur aînée est normale et bien portante.

Au cours de la gestation, sa mère aurait pratiqué des manœuvres abortives. Après la naissance de Janine, sa mère a fait plusieurs avortements, les uns provoqués, d'autres spontanés.

Le développement psychomoteur de l'enfant fut tardif; Janine fit ses premiers pas et dit ses premières paroles à deux ans.

MORPHOLOGIE.

Au point de vue somatique, on notait une microcéphalie, avec réduction de tous les diamètres, en particulier des diamètres latéraux, des dystrophies crâniofaciales (maxillaires étroits, voûte palatine en ogive très accentuée), une microphtalmie.

EXAMEN NEUROLOGIQUE.

Elle avait une hypotonie des différents segments corporels, en particulier des muscles de l'abdomen et du dos, entraînant une protrusion de l'abdomen et une attitude cyphoscoliotique. Elle était énurétique.

COMPORTEMENT.

C'était une enfant docile, calme, qui rendait de menus services. Elle se présentait de bonne grâce aux examens, bavardait volontiers, mais très puérile dans sa conversation. Elle avait un bon contact affectif, semblait très attachée à sa sœur et à sa grand'mère.

Vers la fin du traitement, l'énurésie cessa. Après le traitement, elle se présentait de la même façon, était gentille et docile aux examens, bavarde, enjouée, un peu bradypsychique.

Les tests pratiqués avant et après le traitement, donnèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	5 ans, 6 mois	6 ans, 3 mois
Q. I.	35	44
GOODENOUGH	4 ans 1/2	5 ans
PROTEUS, KOHS	moins de 5 ans	moins de 5 ans

OBSERVATION N° 3

Monique M..., née le 25 juillet 1942, est une arriérée par incompatibilité Rhésus fœto-maternelle. Sa mère était du groupe rh (—). Monique était Rh +.

ANTÉCÉDENTS.

Elle est née avant terme à sept mois et pesait à la naissance 2 kg. Elle s'était développée normalement jusqu'à deux ans, avait été propre précocement.

A deux ans elle avait été plâtrée pour luxation congénitale de la hanche. A partir de ce moment on avait observé une régression affective et une réduction des acquisitions verbales, une incontinence sphinctérienne, de la coprophagie, des convulsions, des peurs nocturnes et des colères. L'appétit était devenu très médiocre.

En 1948, on avait constaté aux divers examens un retard global, physique et psychique, considérable.

L'examen neurologique était normal; l'hypotrophie était très accentuée.

Elle était indifférente à l'entourage, secouait constamment sa tête latéralement et poussait par instants de petits cris inarticulés.

Son développement psychomoteur était de 12 mois, mesuré avec le test de Izard et Simon.

Une encéphalographie gazeuse avait révélé une dilatation ventriculaire.

La même année elle a été opérée d'une « arachnoïdite kystique opto-chiasmatique »; on fit l'ouverture du kyste et l'évacuation du liquide séreux. Six mois après, on avait vu se développer des habitudes de propreté, l'enfant allait chercher son pot elle-même; l'appétit était meilleur, mais l'incontinence nocturne, la coprophagie et le mutisme persistaient.

On la soumit alors au traitement par l'acide glutamique. On a dû faire quelques brèves interruptions (1 à 2 jours) dans le traitement à cause de l'indigestion des comprimés qui furent vomis deux ou trois fois.

COMPORTEMENT.

Pendant la période de traitement, l'infirmière signala qu'elle devenait plus propre et grandissait, qu'elle émettait quelques sons articulés, et comprenait quelques ordres simples. La coprophagie disparaissait.

Le traitement terminé, elle fut testée de nouveau. Les résultats furent les suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
IZARD et SIMON . .	17 mois	18 mois
GESELL :		
Motricité	entre 15 et 18 mois	18 mois
Adaptivité . . .	entre 20 et 24 semaines	entre 28 et 44 semaines
Langage	<i>néant</i>	32 semaines
Person. sociale .	28 semaines	entre 32 et 36 semaines

Il y avait un progrès considérable dans tous les domaines. Le progrès s'accrut encore les mois suivants la fin du traitement. Elle jouait seule, était beaucoup plus éveillée, devenait plus affectueuse. Sa mère qui la visitait souvent, ou l'emmenait de temps en temps chez elle, remarqua une amélioration de son appétit; l'enfant s'intéressait à la préparation des plats, reconnaissait la fourchette et la cuillère, ne grinçait plus des dents, elle prononçait quelques mots, dormait mieux; elle se faisait caresser au lieu de se jeter par terre quand on l'approchait, se lavait seule les mains, jouait et riait, commençait à être propre la nuit; elle ne faisait plus de colère, ne se roulait plus par terre et ne secouait plus sa tête. Au point de vue moteur, elle pouvait faire 500 mètres à pied de suite.

OBSERVATION N° 4

Jeannine P., née le 15 novembre 1934, est une idiote par incompatibilité sanguine fœto-maternelle. Sa mère était du groupe rh —; Jeanine et les 5 autres enfants étaient du groupe Rh +. Les trois derniers enfants sont arriérés.

MORPHOLOGIE.

L'examen somatique a montré une paratonie importante comme cela se rencontre chez les idiots, et une obésité nette.

COMPORTEMENT.

Jeannine avait l'air niais, suçait son pouce, ne parlait pas, elle émettait des grognements parmi lesquels pouvaient se deviner quelques mots. Elle ne comprenait que quelques ordres très simples, était incapable de rien

faire, et ne savait pas s'habiller seule. Elle était énurétique par intermittence.

Progressivement pendant la période de traitement s'est fait jour une amélioration considérable dans l'état de Jeannine. Son adiposité est devenue moins importante, et l'énurésie a complètement disparu.

D'autre part, cette enfant niaise et apathique auparavant, s'est éveillée; elle comprenait beaucoup mieux les ordres, cherchait à se faire comprendre, essayait de prononcer clairement quelques mots. Elle ne suçait plus son pouce.

Son aspect physique s'est transformé; elle était plus propre, ses vêtements étaient bien attachés; son regard était plus expressif.

Le progrès le plus remarquable concernait son activité. Jeannine cherchait à s'occuper, à faire plaisir; elle était prévenante et commençait à se rendre utile; non seulement elle savait s'habiller et faire sa toilette elle-même, mais elle aidait une enfant plus jeune à s'habiller et à se peigner. Elle prenait l'initiative de ranger des affaires en désordre; enfin, elle avait la responsabilité du trousseau de clefs pour aller elle-même ouvrir la porte quand elle entendait frapper.

Une infirmière nous a donné le témoignage que « Jeannine devenait intelligente ».

Les tests confirmèrent les progrès observés :

	Avant le traitement	Après le traitement
IZARD et SIMON	2 ans à peine	2 ans
TERMAN	2 ans, 2 mois	2 ans, 8 mois
Q. I.	14	19

Le traitement étant terminé depuis six mois, Jeanine a continué de progresser. Elle nous reconnaissait, venait à notre rencontre nous tendre la main et dire bonjour. Elle nous a même demandé un jour d'aller en classe !

Son éveil s'est accompagné d'autre part de manifestations d'indépendance : au contact d'enfants indisciplinées, elle est devenue têtue, taquine, refusant parfois de se coucher rapidement, aimant par jeu à courir autour des lits, poursuivie par un autre enfant. Elle perturbait ainsi pendant quelques instants l'ordre du dortoir.

OBSERVATION N° 5

Françoise A., est née le 9 janvier 1948, de parents cousins germains.

ANTÉCÉDENTS.

Jusqu'à l'âge de six mois son développement psychomoteur fut normal. Elle était en nourrice; là elle avait fait des colères suivies d'apnée, des spasmes du sanglot. A l'âge de six mois elle eut un épisode infectieux nasopharyngé avec une très forte fièvre suivi d'encéphalopathie. A partir de cette époque, on remarqua une régression dans son développement; elle était devenue très hypotonique, ne tenait plus assise, son corps penchait sur la droite; elle était irritable, hyperesthésique, pleurait dès qu'on la touchait. Elle s'alimentait difficilement, avait une incontinence sphinctérienne.

COMPORTEMENT.

En 1 an elle n'avait gagné qu'un mois d'âge mental, mesuré avec le test de Izard et Simon.

Elle fut traitée par l'acide glutamique, elle absorba les comprimés sans trop de difficultés, mais parfois ceux-ci ne furent pas entièrement assimilés et quelques-uns furent éliminés dans les fèces. Après huit mois de traitement, l'enfant était devenue beaucoup plus éveillée, s'intéressait davantage à l'entourage; son visage était devenu expressif; elle répondait au sourire, suivait du regard une personne.

Les tests de IZARD et SIMON et de GESELL pratiqués avant et après le traitement confirmèrent l'existence de progrès du comportement.

	Avant le traitement	Après le traitement
IZARD et SIMON . .	3 mois	5 mois 1/2
Q.P.M.	11	17
GESELL :		
Motricité	globale : 12 semaines	membre sup. : 22 sem. membre inf. : 16 sem. tête : 40 semaines
Adaptivité	12 semaines	24 semaines
Langage	8 semaines	8 semaines
Person. sociale . .	8 semaines	12 semaines

2° — *RESULTATS FAVORABLES* *APPARUS DES LA FIN DU TRAITEMENT*

OBSERVATION N° 6

Louise S., est une prématurée, née à six mois, le 28 avril 1937. Sa mère était éthylique.

ANTÉCÉDENTS.

Son poids de naissance était faible; elle a été élevée en couveuse et a toujours eu du retard dans son développement : sa première dent est apparue à deux ans, elle a fait ses premiers pas à deux ans et demi, et prononcé ses premiers mots à trois ans.

EXAMEN SOMATIQUE.

Au point de vue somatique, on remarquait une microcéphalie modérée, avec un visage aplati d'avant en arrière, une asymétrie faciale, un léger strabisme convergent, une scoliose dorsale à concavité droite et des nævi pigmentaires.

EXAMEN NEUROLOGIQUE.

On remarquait une hypotonie généralisée et une hyperlaxité ligamentaire. On ne notait aucun trouble sphinctérien.

COMPORTEMENT.

Aux examens, elle se présentait en pleurant. Elle était très timide et émotive, parlait toujours à voix basse et réclamait fréquemment sa mère. Nous avons eu du mal à lui faire accepter les examens : elle refusa à deux reprises d'exécuter le PORTEUS.

Le traitement étant terminé, elle fut testée de nouveau. Elle fut beaucoup moins opposante et accepta volontiers les examens. Elle s'éveillait et s'animait au fur et à mesure de ses réussites aux tests. Elle était plus souriante, plus ouverte.

En classe, l'institutrice signala qu'elle était très sage et moins timide; elle répondait plus facilement aux questions, s'intéressait davantage à son travail, était moins inhibée et faisait des progrès en lecture.

Les tests indiquèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	6 ans	6 ans, 8 mois
Q. I.	46	49
GOODENOUGH	7 ans	7 ans
FAY	7 ans 1/2	7 ans 1/2
PORTEUS	5 ans	10 ans
KOHS	5 ans	7 ans
GRACE ARTHUR (moy.) .	6 ans, 6 mois	8 ans

OBSERVATION N° 7

Georgette C., est née le 28 janvier 1941.

ANTÉCÉDENTS.

Son père et sa mère étaient éthyliques. Elle est née prématurément à huit mois et pesait 2 kg à la naissance. Le développement psychomoteur de la première enfance fut normal.

EXAMEN MORPHOLOGIQUE ET NEUROLOGIQUE.

Au point de vue morphologique, elle était de petite taille, présentait un thorax évasé vers le bas, avec un appendice xyphoïde implanté de côté et non ossifié. Les muscles abdominaux étaient hypotoniques. Le reste de l'examen somatique, en particulier l'examen neurologique était normal.

COMPORTEMENT.

Pendant les examens, elle s'est montrée très agitée, vive, instable même, touchant à tous les objets qui étaient devant elle.

Elle entra dans la classe préparatoire quelques jours avant de commencer le traitement.

Après le traitement, elle passa de nouveau une série de tests. Les résultats furent les suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	4 ans, 10 mois	5 ans, 6 mois
Q. I.	56	59
GOODENOUGH	5 ans	8 ans
PORTEUS	moins de 5 ans	5 ans
KOHS	moins de 5 ans	6 ans

Elle était devenue extrêmement éveillée, bavarde, mais un peu instable et fatigable.

En classe, elle s'intéressait au travail, elle s'extériorisait, s'appliquait au dessin.

Sa maîtresse signala qu'elle était de celles qui tiraient le meilleur profit de l'éducation donnée.

OBSERVATION N° 8

Mauricette G..., née le 24 septembre 1934, -est hypothyroïdienne.

ANTÉCÉDENTS.

Son père était éthylique et sa tante a séjourné également à la Fondation Vallée.

Le développement psychomoteur de sa petite enfance fut très lent elle eut sa première dent à deux ans, fit ses premiers pas et ne devint propre qu'à cinq ans.

EXAMEN NEUROLOGIQUE.

Il montra un syndrome hémiparétique gauche léger.

AU POINT DE VUE MORPHOLOGIQUE.

C'était une enfant très petite, au faciès bouffi, infiltré, aux sourcils rares.

COMPORTEMENT.

Sa mimique était très ralentie, sa voix rauque. Tous ses gestes étaient lents, calmes. Elle prenait parfois un air sérieux et très appliqué. Elle avait une bradypsychie accusée; il fallait répéter un ordre plusieurs fois

pour qu'elle le comprît, mais écoutait avec application et esquissait lentement un sourire.

Après le traitement, on remarqua qu'elle avait grandi, que ses téguments étaient moins infiltrés, et son faciès moins figé. Elle était plus souriante et venait spontanément dire bonjour.

Elle manifesta plus d'activité pendant les examens, elle s'intéressa davantage aux épreuves et au matériel des tests.

Les résultats des tests furent les suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	4 ans 4 mois	5 ans 4 mois
Q.I.	30	38
GOODENOUGH . . .	5 ans 6 mois	7 ans
PORTEUS	moins de 5 ans	5 ans
KOHS	moins de 5 ans	6 ans

Nous avons administré l'acide glutamique exclusivement sans extrait thyroïdien. En effet, Mauricette avait eu un traitement antérieur de longue durée (un an) par l'extrait thyroïdien à la dose de 0,20 g par jour sans qu'on ait remarqué d'amélioration. Il avait été suspendu depuis plus d'un an étant donné sa complète inefficacité.

OBSERVATION N° 9

Suzanne P., née le 9 août 1942.

ANTÉCÉDENTS.

A des antécédents chargés. Sa mère et son père sont éthyliques, leurs parents l'étaient aussi et souffraient de cirrhose du foie, de crises de *delirium tremens*, de troubles mentaux. La mère de l'enfant présente elle-même un certain degré de débilité mentale ; elle est logorrhéique. Suzanne a deux sœurs qui ont un retard scolaire et une demi-sœur épileptique. Une arrière-grand-mère était aliénée. C'est de plus une famille tuberculeuse.

A l'âge de six mois, Suzanne a eu des convulsions qui se sont répétées pendant un mois.

EXAMEN NEUROLOGIQUE.

A l'examen pratiqué avant le traitement, on nota chez cette enfant de la paratonie, une hyperlaxité des membres, un chapelet costal, des yeux larmoyants. De plus, elle était énurétique.

COMPORTEMENT.

Deux mois après le début du traitement, elle a pu être prise dans la nouvelle classe maternelle. Elle était très bavarde, mais ne parlait que par écholalie.

A la fin du traitement, les tests ont révélé un progrès très appréciable.

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	3 ans 2 mois	4 ans 10 mois
Q.I.	42	60
GOODENOUGH ...	0	6 ans
PORTEUS }	moins de 5 ans	moins de 5 ans
KOHS }		

En classe, elle était plus éveillée et faisait quelques progrès. C'est environ quatre mois après la fin du traitement que l'institutrice remarqua de nets progrès. L'enfant était plus attentive, plus calme, et prenait plus d'intérêt à son travail. Elle devenait capable de construire des phrases elle-même.

A la fin du traitement, l'énurésie a cessé.

OBSERVATION N° 10

Juliette Ch..., née le 8 mars 1938.

ANTÉCÉDENTS.

Sa mère et ses grands-parents étaient éthyliques. Sa sœur est aussi internée à la Fondation Vallée.

Le développement psychomoteur de sa première enfance fut normal.

EXAMEN SOMATIQUE.

Au point de vue neurologique, on nota une hypotonie importante des muscles de l'abdomen et du dos, entraînant une attitude vicieuse cyphoscoliotique. Elle était en bon état général, n'était pas énurétique.

COMPORTEMENT.

En classe, c'était une enfant calme, docile. Elle était inhibée, timide et parlait peu au cours des examens.

A la fin du traitement, on remarqua qu'elle était plus éveillée; elle s'appliquait à son travail, s'y intéressait davantage. Elle cherchait à se rendre utile, aidait ses petites camarades à s'installer à leurs places respectives dans la classe. Elle était vive et active. Son activité se manifestait par un besoin de remuer, de se dépenser physiquement qui entraîna un peu d'instabilité dans son comportement, instabilité qu'elle réprima ultérieurement.

Pendant les examens, elle fut beaucoup plus ouverte, manifesta plus de spontanéité, accepta volontiers les épreuves, dessina spontanément et avec enthousiasme.

Les tests donnèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	5 ans 2 mois	5 ans 8 mois
Q.I.	43	45
GOODENOUGH ...	6 ans	6 ans 1/2
FAY	6 ans 1/2	6 ans 1/2
PORTEUS	moins de 5 ans	5 ans 1/2
KOHS	6 ans	9 ans

OBSERVATION N° 11

Marie-Claude M..., née le 22 septembre 1939, est une mongolienne.

ANTÉCÉDENTS.

Son grand-père maternel et sa grand'mère paternelle avaient présenté des crises d'épilepsie. Son père était éthylique.

A sa naissance, elle a dû être ranimée quelques minutes. Elle a fait ses premiers pas à deux ans et demi. Elle aurait été propre, le jour seulement, à quatre ans, mais quand elle est entrée dans le service, elle ne l'était plus.

COMPORTEMENT.

C'était une enfant douce, affectueuse, facile à examiner, exécutant des ordres simples, mais elle ne parlait presque pas et répondait très difficilement aux questions.

C'est seulement après la fin du traitement qu'on a remarqué un changement dans son attitude. Elle s'est mêlée à ses compagnes du jardin d'enfants.

Pendant les trois mois qui ont suivi la période de traitement, elle s'est montrée très active, cherchant à jouer, à s'occuper. Elle entraînait ses camarades pour faire des rondes.

Puis son activité s'est ralentie. Marie-Claude est devenue plus indifférente envers ses camarades, ne cherchait plus à les entraîner. Néanmoins, elle a gardé un certain désir d'activité; elle s'occupait seule, et était capable de faire un travail mécanique de boutonnage; elle réussissait même à faire et défaire des nœuds. On la voyait essayant de tricoter. Elle cherchait à s'exprimer en paroles, parvenait à se faire mieux comprendre, venait dire bonjour.

Elle est devenue propre le jour; l'incontinence nocturne se raréfie. Elle est capable de s'habiller et de manger seule.

Les tests ont donné les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
IZARD et SIMON	2 ans	2 ans
GESELL (motricité)	21 mois	30 mois
« (adaptivité)	56 semaines	21 mois
« (langage)	40 semaines	18 mois
« (person. sociale).	52 semaines	36 mois

Lors des examens de retest, elle mit beaucoup de bonne volonté à exécuter des ordres simples; elle semblait surtout gênée par un manque de vocabulaire; néanmoins, elle faisait beaucoup d'efforts pour utiliser au maximum ce qu'elle connaissait, et ce qu'elle comprenait, ainsi que pour se montrer active.

OBSERVATION N° 12

Louise P..., née le 11 mars 1937, est une mongolienne.

ANTÉCÉDENTS.

Sa mère était de santé déficiente; elle avait quarante-deux ans à la naissance de l'enfant.

Le développement psychomoteur de la petite enfance de Louise fut normal.

EXAMEN SOMATIQUE.

Louise était de petite taille. L'examen neurologique était normal. On pouvait relever tous les stigmates du mongolisme.

COMPORTEMENT.

Elle était calme, apathique, indifférente, peu soigneuse, s'intéressait peu à son entourage. Elle comprenait quelques ordres simples, mais se faisait difficilement comprendre.

Après la fin du traitement, on a remarqué qu'elle s'était développée, et qu'elle s'éveillait; elle se mêlait davantage à ses camarades, participait à leurs jeux, comprenait bien ce qu'on lui demandait, et faisait des efforts pour se faire mieux comprendre. Elle était plus propre, mieux habillée, ses vêtements étaient toujours attachés, ses cheveux mieux peignés. Elle était docile et cherchait à faire plaisir.

Les tests donnèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
	—	—
IZARD et SIMON	2 ans	2 ans
TERMAN	2 ans 2 mois	2 ans 6 mois
Q.I.	16	18
GRACE ARTHUR (moy.).	moins de 5 ans	de 5 ans à 7 ans, en moyenne 6 ans

3° — *RESULTATS FAVORABLES APPARUS
PLUSIEURS SEMAINES OU PLUSIEURS MOIS
APRES CESSATION DU TRAITEMENT*

OBSERVATION N° 13

Danièle F..., née le 19 août 1936.

ANTÉCÉDENTS.

Son grand-père paternel avait été interné dans un asile. Ses parents étaient en bonne santé. Elle est née prématurément à huit mois.

Le développement psychomoteur de sa petite enfance fut lent; elle a parlé à trois ans et marché à trois ans et demi.

COMPORTEMENT.

Elle attira l'attention par son comportement bizarre : elle traversait des périodes de mysticisme et d'exaltation, suivies de longues périodes de dépression. En classe, elle se parlait à elle-même à haute voix, accompagnait ses conversations de gestes, oubliant complètement son entourage, sortant brusquement de la pièce.

Un entretien d'une heure avec Danièle reflétait son comportement habituel : enthousiaste d'abord, elle dessinait avec joie, admirait son travail; brusquement elle se mettait à pleurer, disant qu'elle était incapable de rien faire. Puis son humeur redevenait joyeuse, puis chagrine de nouveau. Elle trouvait toujours un motif de se plaindre, accusant ses camarades de méchanceté à son égard. Enfin, elle était inquiétée par l'idée de la mort, avait une crainte morbide du châtiment, et était obsédée par le souci de son perfectionnement.

Au point de vue intellectuel, elle était un des meilleurs éléments de sa classe.

EXAMEN NEUROLOGIQUE.

L'examen neurologique et l'examen général avaient été normaux.

Au cours du traitement, sept mois environ après le début, l'institutrice nous a signalé des progrès sensibles au point de vue scolaire. Danièle lisait bien, avait une bonne diction, une bonne orthographe, faisait également des progrès en calcul, commençait les divisions et de petits problèmes; elle était manuellement habile, soigneuse et appliquée.

Par contre, son comportement était toujours inquiétant : elle se tenait à elle-même des conversations à haute voix, riant et pleurant à la fois, adoptant un langage « petit nègre ». Elle était de plus en plus préoccupée d'idées religieuses, de son salut, de son perfectionnement.

A la fin du traitement, nous constatons que les progrès scolaires se poursuivaient, tandis que son état mental ne s'amendait nullement. Elle restait rêveuse, « absente » pendant des heures, isolée de ses compagnes, enchaînant des histoires à partir d'un mot sur une idée fixe dominante.

Quelques mois s'écoulèrent pendant lesquels elle cessa d'attirer l'attention sur elle par ce comportement cyclothymique. En effet, les phases de dépression et d'exaltation s'espacèrent. Danièle s'intéressait davantage à son travail, elle ne quittait plus la classe, ne s'abstrayait plus dans des rêveries mystiques. Son humeur devint égale. Elle eut une seule crise de dépression quatre mois environ après la fin du traitement. Cette crise fut d'ailleurs de courte durée; pendant deux ou trois jours seulement Danièle fut de nouveau absorbée dans des rêveries, entrecoupées de pleurs et de rires. La crise fut peu intense et perturba peu l'activité scolaire; rapidement elle s'estompa; Danièle se stabilisa derechef et retrouva un comportement adapté.

Les tests indiquèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	9 ans, 4 mois	11 ans
Q.I.	70	78
GOODENOUGH ...	10 ans	10 ans
FAY	8 ans	9 ans 1/2
PORTEUS	10 ans	13 ans
KOHS	8 ans	9 ans

OBSERVATION N° 14

Raymonde P..., née le 10 octobre 1936.

ANTÉCÉDENTS.

On remarque que sa mère a reçu, par prudence, des injections de bismuth pendant la gestation, bien que le B.W. ait été négatif.

Les frères et sœurs de sa mère ont présenté des convulsions, et même des crises comitiales.

Deux des frères de Raymonde ont eu des convulsions, à la suite desquelles l'un d'eux mourut. Un autre enfant né prématurément est décédé dès la naissance.

Raymonde pesait à la naissance 1 kg 900. Le développement de la première enfance fut tardif. Elle eut sa première dent à quinze mois, fit ses premiers pas à vingt mois, et dit ses premiers mots à deux ans. Elle est restée énurétique jusqu'à sept ans.

A quinze mois, elle a présenté des convulsions; elle aurait eu cinq crises convulsives entre quinze mois et cinq ans. Puis elle a eu des phases « d'absence »; elle pâissait, cessait son travail, le regard vague, balbutiant des mots sans suite, ne reconnaissant plus les personnes présentes, et voyant au contraire d'autres personnes. Cela durait quelques secondes, puis elle redevenait consciente et reprenait son travail. Elle avait environ une ou deux crises par mois. Ces « absences » étaient précédées d'une sorte « d'aura ». Raymonde se tordait brusquement, déclarant qu'elle avait « mal au ventre »; alors survenait l'absence.

Elle a fait aussi quelques fugues : sortant pour faire des courses, elle restait plusieurs heures dehors.

EXAMEN NEUROLOGIQUE.

Normal.

COMPORTEMENT.

En classe, c'était une enfant douce, ne manifestant aucune violence. Elle avait beaucoup de mal à fixer son attention, et ne faisait aucun effort pour s'intéresser à son travail. Elle avait d'ailleurs toujours l'air un peu absent. Il lui arrivait d'entrer dans une pièce, de poser une question et de ressortir sans avoir attendu la réponse.

A partir du quatrième mois de traitement, l'institutrice signala que le comportement habituel de l'enfant avait subi d'importantes modifications : Raymonde était devenue violente, poussant de brusques colères. Elle manifestait une opposition systématique à toute autorité, contredisant tout le monde avec une pointe de malice. Elle manquait sans raison la classe et s'en vantait. Elle était souvent brutale avec ses compagnes.

Parfois, elle semblait absente et indifférente, se promenant dans la maison en causant toute seule, ou bien elle s'installait dans un coin et se balançait pendant des heures.

Au point de vue scolaire, ses progrès furent assez lents. La lecture était bonne, mais la prononciation défectueuse; l'orthographe était mauvaise, le vocabulaire pauvre; elle était incapable de faire un raisonnement.

Les tests donnèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	7 ans 10 mois	8 ans 2 mois
Q.I.	58	58
GOODENOUGH ...	8 ans	8 ans
FAY	9 ans	10 ans
PORTEUS	11 ans	11 ans
KOHS	7 ans	8 ans

Plusieurs mois après la fin du traitement, on a pu remarquer une nette amélioration. Raymonde était devenue plus stable, plus douce, n'a plus présenté de brusques mouvements de violence. En classe, elle était devenue gentille et très appliquée au travail.

Elle présentait de rares épisodes de demi-absence. On ne rencontrait plus Raymonde errant dans la maison ou le jardin marmonnant des phrases ou des mots incompréhensibles. Elle était avenante et polie et ne venait plus à l'improviste poser des questions auxquelles elle-même n'attachait pas d'importance.

OBSERVATION N° 15

Louissette Ch..., née le 22 mars 1938.

ANTÉCÉDENTS.

Ses parents étaient tous deux éthyliques; son père, de plus, avait un B.W. positif; elle avait quatre frères et sœurs dont deux étaient arriérés.

EXAMEN SOMATIQUE.

Au point de vue neurologique, elle était très instable et présentait de la paratonie et des syncinésies. Elle était énurétique. Elle avait un impétigo récidivant.

COMPORTEMENT.

Sa tenue était peu soignée : elle était mal vêtue, débraillée, salissait ses vêtements; ses cheveux étaient toujours en désordre.

Elle était très indisciplinée, sous l'emprise totale des caractérielles à qui elle obéissait aveuglément, très flattée d'être des leurs. Lorsqu'on put l'en séparer, elle reprit une certaine indépendance et se montra moins irritable, mais toujours très instable et désordonnée.

Au cours des tests, malgré de la bonne volonté, elle se montra très infantile dans ses réactions et ses réponses, incapable de réfléchir, elle faisait plusieurs fois de suite les mêmes erreurs.

Lorsqu'elle fut examinée à la fin du traitement, on put constater qu'elle était plus docile, plus aimable, mais toujours très instable, brouillon, agissant au hasard, sans méthode et sans réflexion. Elle avait fait à la suite de son traitement quelques progrès scolaires, commençait une période d'application. Il fallut attendre encore trois à quatre mois pour qu'elle fût moins indisciplinée et moins désordonnée, plus soignée, et qu'elle devînt maîtresse de son activité. Elle devenait manuellement plus habile.

L'énurésie n'a pas complètement cessé, mais elle est devenue de moins en moins fréquente.

Les tests donnèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	6 ans 6 mois	6 ans 6 mois
Q.I.	55	52
GOODENOUGH ...	6 ans 1/2	6 ans
FAY	6 ans	6 ans 1/2
PORTEUS	5 ans	7 ans
KOHS	6 ans 1/2	6 ans 1/2

On remarque que son niveau intellectuel n'a pas augmenté, ce qui entraîne nécessairement une baisse du Q.I. Par contre, le PORTEUS fut mieux exécuté. Louisette faisait preuve d'une vivacité qui gênait la réflexion, mais qui pouvait l'aider à trouver l'issue d'une situation compliquée.

OBSERVATION N° 16

Jacqueline A... est née le 30 octobre 1936.

ANTÉCÉDENTS.

Son père était bacillaire et syphilitique.

Jusqu'à trois ans, le développement de Jacqueline fut normal, sa croissance facile. A l'âge de trois ans, elle eut une méningite, suivie de crises convulsives.

NEUROLOGIE.

Actuellement, elle a une hémiplégie gauche — de type hémiplégie cérébrale infantile — avec hypotonie, hypotrophie, pied en varus équin, entraînant une boiterie gauche. Elle présente des crises d'épilepsie traitées par le gardénal, à la dose de 0,20 g par jour.

COMPORTEMENT.

Cette fillette était très violente, révoltée, toujours isolée, à maugréer, battant celles qui l'approchaient. Elle était de caractère triste, sans camarades, bien qu'ayant un grand besoin d'affection. Pendant quelque temps encore elle resta agressive et solitaire; elle préféra s'occuper de plus jeunes, plutôt que d'être en contact avec des enfants de son âge et de son niveau dont elle redoutait les brutalités.

Progressivement, après la fin du traitement, Jacqueline changea d'attitude, elle s'adoucissait, devenait moins sauvage; elle acceptait en classe de n'être plus à l'écart de ses compagnes.

On entreprit une psychothérapie individuelle. Jacqueline continua de devenir plus sociable, en même temps qu'elle se stabilisait. Elle venait dire bonjour, avec un visage souriant. Elle ne boudait plus et ne frappait plus ses camarades quand elles passaient près d'elle.

Les tests indiquèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
	—	—
TERMAN	7 ans 6 mois	8 ans
Q.I.	56	57
GOODENOUGH	7 ans	7 ans
FAY	6 ans 1/2	7 ans
PORTEUS	8 ans	9 ans
GRACE ARTHUR (moy.).	7 ans 1/2	7 ans 1/2

4° — ECHECS

OBSERVATION N° 17

Colette T..., née le 18 janvier 1939.

ANTÉCÉDENTS.

Sa mère était débile mentale, elle savait à peine lire et écrire.

L'enfant s'est développée lentement et a toujours été chétive.

EXAMEN NEUROLOGIQUE.

Normal. On ne remarquait que de la myopie et un strabisme divergent de l'œil gauche.

COMPORTEMENT.

Colette est entrée dans la classe maternelle peu de temps avant de commencer le traitement. Elle était très instable, incapable de fixer son attention, distraite au moindre bruit, changeait à tout instant d'occupation, et lente dans ses mouvements.

A la fin du traitement, elle n'avait fait aucun progrès scolaire; elle était aussi bradypsychique, instable, inattentive, ne paraissait pas s'intéresser à son travail, n'écoutait pas ce qu'on lui demandait.

Les tests donnèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
TERMAN	5 ans	5 ans
Q.I.	47	44
GOODENOUGH ...	5 ans	5 ans
PORTEUS }	échec :	échec :
KOHS }	moins de 5 ans	moins de 5 ans

Depuis 1948, les divers tests indiquaient le niveau invariable de cinq ans, elle échouait toujours aux mêmes épreuves.

Depuis la fin du traitement, on ne signala aucun changement de son comportement. Elle est restée très apathique, inattentive et indifférente à son travail.

OBSERVATION N° 18

Claudine P..., née le 10 septembre 1941.

ANTÉCÉDENTS.

Elle est née en état de mort apparente et a dû être ranimée pendant trois quarts d'heure. Elle pesait 2 kg 500. Elle s'est toujours développée avec retard : sa première dent a percé à un an, elle a dit ses premiers mots et fait ses premiers pas à trois ans. Elle était avec les siens très affectueuse, mais turbulente et instable, taquinait volontiers les enfants et les animaux.

EXAMEN SOMATIQUE.

A l'examen neuromusculaire, on notait une hypotonie de l'ensemble des muscles et de la paratonie.

Elle avait un strabisme interne bilatéral avec mydriase.

On remarquait aussi un angiome plan sur la face dorsale du pied droit, et une tendance aux épistaxis.

Elle était énurétique la nuit et parfois aussi avait de l'incontinence diurne.

COMPORTEMENT.

A chaque examen, elle se présentait en baissant la tête, le regard craintif et se cachait la figure de son bras dans un geste de défense. Puis elle se familiarisait et acceptait de répondre aux questions; elle répondait avec brusquerie et sans amabilité.

Elle entra dans la classe maternelle.

Elle s'intéressait peu à son travail, était distraite et inattentive, très opposante.

A la fin du traitement, elle n'avait acquis aucune connaissance scolaire et n'était pas plus propre la nuit ni le jour. Elle était encore opposante et craintive. Elle se présentait avec les mêmes gestes de défense et abordait l'examineur avec la même brusquerie, le regard dur, sans amabilité.

Les tests donnèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
	—	—
TERMAN	3 ans	3 ans
Q.I.	36	31
GESELL (à toutes les épreuves)	36 mois	36 mois

Ses dessins ne furent que des griffonnages.

II. — GROUPE D'ENFANTS TEMOINS

OBSERVATION N° 19

Simone Ro..., née le 5 avril 1934.

ANTÉCÉDENTS.

Dans ses antécédents héréditaires, on retrouve un paludisme paternel. La mère était l'objet de sévices de la part du mari et fit une tentative de suicide pendant la grossesse.

Dans les antécédents collatéraux, on trouve une sœur aînée arriérée et une sœur cadette normale.

Simone s'est développée normalement dans sa petite enfance. Elle a eu des convulsions et, plus tard, des « absences ». Elle était de caractère sociale et gai. En classe, elle ne s'intéressait pas au travail.

Très rapidement elle atteignit le maximum de connaissances possibles pour elle, au point de vue scolaire, et put passer dans le cadre de l'institut d'enseignement technique où elle continua à faire des progrès.

Les tests séparés par l'intervalle correspondant à la période de traitement donnèrent les résultats suivants :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
	—	—
TERMAN	6 ans 8 mois	7 ans
Q.I.	48	50
PORTEUS	moins de 5 ans	5 ans

OBSERVATION N° 20

Reine G..., née le 2 février 1936.

ANTÉCÉDENTS.

Elle avait eu un oncle débile et sa grand'mère était morte d'une affection psychopathique indéterminée. Son développement psychomoteur fut normal.

COMPORTEMENT.

Elle aimait beaucoup dessiner, mais ne se prêtait pas volontiers à l'examen; elle n'acceptait pas de rester longtemps à la même place; elle manifestait souvent quelques mouvements de violence.

Lorsque nous la réexaminâmes, elle manifesta toujours la même opposition, cherchant à partir le plus vite possible; elle était lente à se décider, à accomplir ce qu'on lui demandait.

En classe, elle se montrait souvent indisciplinée et n'a fait aucun progrès scolaire. Elle n'aimait que dessiner ou s'occuper à des jeux très puérils.

Résultats des tests :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
TERMAN	5 ans 4 mois	5 ans 4 mois
Q.I.	38	38
PORTEUS	5 ans	5 ans 1/2

OBSERVATION N° 21

Annie C..., née le 2 novembre 1939.

ANTÉCÉDENTS.

A dix mois elle a présenté un rachitisme important avec bourrelets épiphysaires, chapelet costal, fontanelle non ossifiée, gros crâne et hypotrophie; le rachitisme fut suivi d'anémie.

Elle présentait au point de vue neurologique une hypotonie et une hyperlaxité considérables, des spasmes en flexion des doigts accompagnés de convergence des globes oculaires et des mouvements involontaires, avec hyperkinésie des membres supérieurs, de la tête et des secousses brusques dans les épaules et les jambes.

Livrée à elle-même, elle était extrêmement agitée, touchant à tout, attirée par le bruit que rendent les objets en les cognant. Elle était propre le jour, mais pas la nuit; elle comprenait les ordres simples et prononçait quelques rares mots. Elle était surtout très écholalique.

Ultérieurement elle restait hypotonique et présentait des syncinésies des membres inférieurs. Elle n'était plus aussi craintive. Elle comprenait

les ordres simples, mais s'exprimait très mal, avait un vocabulaire extrêmement réduit et de gros troubles de prononciation.

Une infirmière signala qu'elle était très propre et sage, mais que son comportement ne s'améliorait nullement; elle était toujours aussi instable. L'écholalie persistait.

Résultats des tests :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
IZARD et SIMON :	2 ans	2 ans
TERMAN :	2 ans 2 mois	2 ans 2 mois
Q.I. :	21	20

TESTS DE PERFORMANCE : impraticables.

OBSERVATION N° 22

Ginette P., née le 23 janvier 1935.

Nous n'avons pas de renseignements sur ses antécédents.

C'est une épileptique qui présente d'importantes dystrophies crânio-faciales.

A son entrée dans le service, elle était très timide, parlait peu et de façon hésitante avec un timbre rauque.

Elle restait isolée, souvent couchée par terre avec un morceau de papier ou de chiffon à la main.

Son comportement n'a pas varié. Ginette est restée identique à elle-même, solitaire, jouant avec du papier ou des cailloux, souvent allongée dessus ou dessous un banc.

Les résultats des tests sont les suivants :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
TERMAN :	5 ans 2 mois	5 ans 6 mois
Q.I. :	37	39
PORTEUS :	5 ans	5 ans

OBSERVATION N° 23

Arlette P..., est née le 6 décembre 1934.

Ses parents étaient cousins germains. Elle est née à terme après une grossesse normale. Elle s'est développée avec retard : elle a parlé et marché à quatre ans.

Elle présente des troubles trophiques : pieds en valgus avec affaissement de la voûte dorsale, des scapulae alatae, et une exagération de l'ensellure lombaire.

A l'examen, elle se présentait avec timidité, était inhibée, pleurant facilement. Elle faisait des gestes désordonnés, subchoréiques et des grimaces incessantes.

Après plusieurs mois elle était aussi agitée et grimaçante, acceptait mal les examens, très timide, se mettant à pleurer. Son attention était très difficile à capter; elle s'énervait et abandonnait vite la tâche.

Les résultats des tests sont les suivants :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
	—	—
TERMAN	5 ans 8 mois	5 ans à 8 mois
Q.I.	39	39
GOODENOUGH }	moins de 5 ans	moins de 5 ans
GRACE ARTHUR }		

OBSERVATION N° 24

Fernande P..., née le 29 juin 1935.

Sa mère éthylique est décédée de cirrhose du foie. L'enfant pesait à la naissance 1 kg 750.

Elle a présenté du retard de développement; elle s'éveillait lentement. Elle était devenue douce, calme, docile, mais très impressionnable et inhibée.

Au point de vue scolaire, elle était disciplinée, mais un peu apathique et très lente. Elle semblait avoir atteint les limites de ses possibilités et réussissait mieux à l'enseignement ménager.

Elle est restée toujours en marge de ses compagnes isolée et timide. Elle a fait peu de progrès scolaires. Ses acquisitions étaient lentes. Elle s'intéressait modérément à son travail.

Résultats des tests :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
	—	—
TERMAN	7 ans 4 mois	7 ans 4 mois
Q.I.	52	51
GOODENOUGH	6 ans	6 ans
PORTEUS	10 ans	11 ans

OBSERVATION N° 25

Jacqueline P., née le 1^{er} juillet 1930.

Sa mère a eu de l'albuminurie pendant sa grossesse. L'enfant pesait à la naissance 1 kg 100.

Son développement psychomoteur fut très lent. C'était une enfant instable, remuante, indisciplinée, mais aimable. En classe, elle était dissipée, ne s'appliquait pas. Elle fit peu de progrès scolaires, car elle ne s'intéressait pas à son travail.

Elle est restée très instable.

Les résultats des tests sont les suivants :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
	—	—
TERMAN	5 ans 8 mois	5 ans 8 mois
Q.I.	40	40
PORTEUS	moins de 5 ans	5 ans

OBSERVATION N° 26

Denise S., est née le 24 février 1937.

Elle a marché à quatre ans et demi. Elle présente des stigmates de rachitisme : tibias incurvés, cyphoscoliose dorsale et des arcades sourcilières en toit.

Elle était docile et souriante lors des examens, attentive mais répondait difficilement aux questions, suppléant par l'imagination à ce qu'elle ne comprenait pas.

Après plusieurs mois, une deuxième série d'examens ne mit en évidence aucune amélioration de comportement. Denise était très craintive, prête à pleurer, elle faisait preuve d'une attention déficiente et d'une mémoire médiocre. Son vocabulaire était resté très pauvre.

Les résultats des tests sont les suivants :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
TERMAN	6 ans	6 ans 8 mois
Q.I.	47	48
GOODENOUGH	5 ans 1/2	5 ans 1/2
GRACE ARTHUR	6 ans	6 ans

OBSERVATION N° 27

Annie T..., née le 31 octobre 1942.

Son père était éthylique et sa mère tuberculeuse. Une cousine du père était arriérée. L'enfant est née à terme après une gestation normale.

Elle a marché tardivement, vers trois ans.

Elle fut placée dans le jardin d'enfants. Elle présentait des troubles de la marche, de la paratonie. Très timide et craintive les premiers temps, elle est devenue plus confiante.

Elle put être placée au bout de six mois dans la classe maternelle, mais ses acquisitions scolaires furent réduites, quoiqu'elle fût devenue moins craintive. Elle s'intéressait à son travail, mais elle ne parvenait pas à fixer son attention et à se stabiliser.

Les résultats des tests sont les suivants :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
TERMAN	3 ans 8 mois	3 ans 8 mois
Q.I.	51	50
GOODENOUGH }	moins de 5 ans	moins de 5 ans
PORTEUS }		

OBSERVATION N° 28

Jeanne Ch., sœur de Juliette, est née le 16 avril 1936.

C'est une enfant qui a toujours été bradypsychique.

Elle était très lente, apathique, silencieuse, ne se faisant remarquer en rien, appliquée au travail, mais sans beaucoup de résultats. Elle ne semblait pas toujours comprendre les questions posées, mais elle était surtout timide et très inhibée.

Quelques mois après le premier examen, elle n'avait fait aucun progrès en lecture. Elle manifestait la même lenteur de compréhension et d'exécution, était toujours inhibé et requerrait une stimulation constante.

Les résultats des tests sont les suivants :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
TERMAN	6 ans	7 ans
Q.I.	44	50
GOODENOUGH	5 ans 1/2	7 ans
FAY /	6 ans	7 ans 1/2
GRACE ARTHUR (moy.)	8 ans 1/2	9 ans

OBSERVATION N° 29

Suzanne E., née le 30 avril 1938.

C'est une idiote mongolienne et, de plus, une incompatibilité Rhesus fœto-maternelle. Son père était éthylique ; sa mère a présenté pendant la grossesse, à cinq mois et demi, une hémorragie (qui ne s'est pas répétée) assez abondante sans caillots, qui a duré un jour et demi. Elle a eu des vomissements pendant toute la durée de la gestation. L'enfant est née à terme et a dû être ranimée ; elle est restée neuf jours cyanosée. Elle prenait son biberon très lentement. Sa première dent, une molaire, est apparue à deux ans ; à deux ans et demi, elle a présenté un syndrome méningé suivi de convulsions qui ne se sont pas répétées. Elle a fait ses premiers pas et dit ses premiers mots à quatre ans. Elle a commencé à se développer intellectuellement à partir du moment où elle a parlé.

Au point de vue neurologique, on notait une hyperlaxité ligamentaire et une hypotonie, en particulier des muscles de l'abdomen. C'était une enfant docile, elle répondait brièvement aux questions, avec une légère brusquerie. Elle présentait de l'écholalie et de la stéréotypie dans ses réponses. Elle comprenait et exécutait les ordres simples. Elle n'aimait pas jouer, n'était pas méchante avec ses camarades; elle s'intéressait à son entourage.

A la deuxième série d'examens pratiqués près d'un an après les premiers, elle était inattentive, désorientée dans le temps, elle ne comprenait pas bien ce qu'on lui demandait; elle était très bradypsychique et bradykinétique. Elle échoua à certaines épreuves du Terman réussies précédemment.

Résultats des tests :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
TERMAN	3 ans 10 mois	3 ans 4 mois
Q.I.	33	29
PORTEUS	moins de 5 ans	moins de 5 ans

OBSERVATION N° 30

Jeanne B., née le 13 février 1943.

C'est un cas d'idiotie mongolienne. Son père était éthylique. Sa mère était en bonne santé.

Jeanne s'est développée avec retard; elle a eu sa première dent à dix mois; elle fit ses premiers pas à deux ans et prononça ses premiers mots à deux ans et demi. Elle est restée énurétique jusqu'à trois ans.

A six mois, elle eut des convulsions toniques avec révulsion des globules oculaires et cyanose.

A cinq ans, elle eut une crise comitiale généralisée, à la suite de laquelle les aptitudes motrices ont régressé. Elle souffrait de céphalées. Elle était hypotonique et marchait en traînant les pieds.

Son intelligence se développa un peu vers six ans. Elle fut incapable de suivre une classe régulièrement. Elle était inattentive, distraite, ne pouvait fixer son attention. Ses paroles étaient explosives. Elle était coléreuse, instable, manifestait de l'agressivité envers ses compagnes.

Elle fut placée au jardin d'enfants. Son comportement ne s'amenda pas. Elle ne semblait pas comprendre ce qu'on lui disait; elle ne cherchait pas à se faire mieux comprendre. Elle était impulsive et désordonnée. Elle parlait peu, sa parole était explosive.

Les tests donnèrent les résultats suivants :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
TERMAN	3 ans	3 ans
Q.I.	43	41
ORTEUS }	moins de 5 ans	moins de 5 ans
GOODENOUGH }		

A toute demande de dessin, elle répondait en faisant des ronds sur toute la feuille de papier.

OBSERVATION N° 31

Colette Ch..., née le 28 février.

Pendant sa grossesse, sa mère avait eu des vomissements jusqu'au septième mois, date à laquelle l'enfant est née.

L'enfant a été cyanosée. Elle pesait 1 kg 500.

Son développement psychomoteur a été sensiblement normal. En 1943, elle a présenté une première crise d'épilepsie bravais-jacksonienne droite. Elle en fit une seconde en 1946.

C'était une enfant violente et grossière, d'humeur très changeante, s'appliquant au travail quelques jours — surtout quand on la complimentait — s'y refusant ensuite sans donner de raison.

Aux divers examens, elle paraissait très satisfaite d'elle-même; elle faisait preuve d'instabilité, et sa mémoire était déficiente.

Nous l'avons revue plusieurs mois plus tard pour une nouvelle série d'examen; elle était toujours agitée, opposante, aimant qu'on s'occupe d'elle, tour à tour fière d'elle-même ou se dépréciant. Les tests verbaux confirmèrent son manque de mémoire immédiate de fixation. Elle exécutait des tests de performance tantôt de la main gauche, tantôt de la main droite. Cette ambidextrie pouvait témoigner éventuellement d'une gaucherie larvée.

Ses progrès scolaires ont été très réduits, ses acquisitions étaient stationnaires.

Résultats des tests :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
	—	—
TERMAN	8 ans 2 mois	8 ans 2 mois
Q.I.	58	58
PORTEUS	9 ans 1/2	9 ans 1/2

OBSERVATION N° 32

Paulette S..., née le 21 mars 1939.

Le développement psychomoteur de la petite enfance fut normal.

A l'âge de dix-huit mois, elle présenta des convulsions, puis des crises comitiales cloniques au réveil avec salivation abondante, crises assez fréquentes, durant plusieurs minutes, qui se sont ensuite espacées et raccourcies, pour disparaître vers cinq ans.

L'appareil neuromusculaire était normal. C'était une enfant turbulente qui lacérait ses vêtements, était violente parfois avec ses camarades.

Quelques mois plus tard, elle était toujours instable, ne savait ni son âge, ni les jours, toujours incapable de fixer son attention. Elle était encore très turbulente, et avait des mouvements de violence.

Les résultats des tests sont les suivants :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
	—	—
TERMAN	4 ans 8 mois	4 ans 8 mois
Q.I.	43	40
PORTEUS	} moins de 5 ans	} moins de 5 ans
GOODENOUGH		
KOHS		

OBSERVATION N° 33

Jeannette M..., née le 24 juin 1937.

Son père était alcoolique invétéré, et sa mère avait une santé déficiente. Jeannette était la dernière, avec un frère jumeau, de treize enfants. La mère reconnaît elle-même qu'ils sont tous plus ou moins arriérés.

C'était une enfant indisciplinée, turbulente. Elle traversait des périodes de grande instabilité pendant lesquelles elle se laissait entraîner par des caractérielles perverses.

En classe, l'intérêt qu'elle portait à son travail était variable. Elle était stationnaire en lecture et en orthographe. Par contre, elle faisait quelques progrès en calcul.

Au point de vue comportement, la prise d'une responsabilité l'a beaucoup améliorée : on lui a en effet confié un petit poste; elle s'acquittait de sa tâche avec conscience.

Les progrès aux tests de performance furent sensibles.

Les résultats furent les suivants :

	Avant la période d'observation —	Après la période d'observation —
TERMAN	7 ans 8 mois	7 ans 10 mois
Q.I.	60	58
GOODENOUGH	5 ans	9 ans 1/2
FAY	6 ans 1/2	8 ans
PORTEUS	11 ans	12 ans

OBSERVATION N° 34

Micheline B..., née le 6 juin 1934.

Son père était syphilitique et éthylique. Une de ses sœurs a eu des convulsions suivies de crises épileptoïdes et présente un retard intellectuel.

Elle est née avec retard et son développement psychomoteur a été lent. Elle est restée incontinente jusqu'à cinq ans, âge auquel elle aurait eu des pertes de connaissance sans émission d'urine.

Aux examens, elle était calme, docile, parlant peu. Son attention était distraite facilement.

Elle n'a fait aucun progrès; elle manifestait la même bradypsychie, la même lenteur de compréhension. Elle ne s'intéressait pas à l'entourage.

Les résultats sont les suivants :

	Avant la période d'observation —	Après la période d'observation —
TERMAN	5 ans 2 mois	5 ans 2 mois
Q.I.	37	37
GRACE ARTHUR (moy.)	5 ans	5 ans

OBSERVATION N° 35

Simone Ra., née le 18 mai 1944.

Son père était éthylique; sa mère oligophrène et syphilitique reçut des injections de bismuth pendant sa grossesse.

L'enfant s'est développée normalement jusqu'à deux ans, puis elle a présenté un retard manifeste. Elle ne parlait pas.

Par ailleurs, elle était coléreuse.

Elle ne fit aucun progrès au point de vue du langage.

A chacun des deux examens, elle ne réussit que les épreuves non verbales des tests.

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
IZARD et SIMON	2 ans	2 ans
TERMAN MERRILL	moins de 3 ans	moins de 3 ans
GESELL :		
épreuves verbales . . .	échec	échec
épreuves motrices . . .	3 ans	3 ans

OBSERVATION N° 36

Micheline G., née le 16 mai 1936.

Elle a dû être réanimée à la naissance. Elle s'est développée normalement jusqu'à deux ans. Elle était très opposante, jouait seule, se mettait facilement à pleurer ou en colère. Les phases d'excitation ou de dépression alternaient fréquemment.

Elle a persisté à être opposante, boudeuse. Sa pudeur excessive gênait l'examen.

Les résultats des tests¹ sont les suivants :

	Avant la période d'observation	Après la période d'observation
TERMAN	5 ans 6 mois	5 ans 6 mois
Q.I.	40	30
GRACE ARTHUR (moy.)	6 ans	6 ans

III. — GROUPE D'ENFANTS ET D'ADOLESCENTS EN CURE LIBRE

Ce groupe comprend des filles et des garçons qui ont été vus en consultation soit à l'hôpital, soit dans un centre d'orientation professionnelle. Certains sont des enfants modérément arriérés, débiles légers ou retardés. Leurs milieux de vie sont variés, car ils habitent tous dans leur famille. Ils ont pu être suivis de très près par leurs divers éducateurs, parents ou instituteurs qui ont ainsi noté le moindre changement survenu dans leur comportement.

En dehors des observations du milieu familial, le contrôle de l'activité mentale a été fait par une batterie des tests divers : BINET-SIMON ou Terman, WECHSIER-BELLEVUE, PORTEUS, MATRIX; tests de vocabulaire et mécanique BINOIS, VIGRA, I.V.P. et I.G.P. ; tests d'orthographe, calcul et problèmes, V 47, V 49.

Une première mesure fut faite avant d'administrer l'acide glutamique, et les sujets furent testés de nouveau à la fin de leur traitement.

Les sujets ont absorbé quotidiennement autant de grammes d'acide glutamique qu'ils en ont supportés. Ils ont commencé par une dose relativement faible : 4 grammes par jour, et on a augmenté progressivement les doses journalières jusqu'à ce que paraissent les premiers signes d'intolérance : agitation excessive, insomnie ou nausées ; on maintint la dose maxima supportée par l'enfant pendant toute la durée du traitement. Ils prirent en moyenne 8 à 12 grammes de chlorhydrate d'acide glutamique. La durée totale du traitement fut assez courte, quatre mois en moyenne. Les enfants furent réexaminés six à douze mois après le premier examen.

OBSERVATION N° 37

Daniel B., né le 28 juillet 1935.

Il présentait un retard scolaire de quatre ans en 1949; ses progrès étaient lents, ses aptitudes mentales étaient médiocres dans l'ensemble, aussi bien l'intelligence générale que la fonction verbale, les aptitudes techniques et la visualisation.

Ses aptitudes psychomotrices étaient meilleures. Il coordonnait bien ses mouvements, mais avec une certaine instabilité de gestes.

Dans son comportement, c'était un enfant coléreux, impulsif, mal-honnête avec son entourage. Son niveau mental était celui de la débilité légère, avec une bonne adaptation aux tâches pratiques.

ANTÉCÉDENTS.

Il était énurétique. Il avait eu du rachitisme de quatre à cinq ans, était alors anormalement « nerveux ». Enfin, le père de l'enfant se montrait autoritaire de façon excessive.

L'enfant fut soumis à une cure d'acide glutamique pendant quatre mois à doses progressives jusqu'à 12 grammes par jour. Six mois après la fin du traitement, on notait quelques progrès en orthographe et en calcul, il était mieux classé et meilleur élève à l'atelier-école qu'il fréquentait. Il était capable d'un effort soutenu. Ses parents reconnaissaient qu'il prenait plus d'intérêt à son travail. D'ailleurs, il fut premier de sa classe deux mois de suite.

Les tests donnèrent les résultats suivants :

Avant le traitement			Après le traitement		
	scores	échelons		scores	échelons
R A	1/4	— 6	Spearman	0	10 ^e d
IVP-2	9 1/2	— 5	IVP-1	16 3/4	— 1
Vocab. Binois .	16	0	Vocab. Binois .	10	— 4
V 49-1	14	— 7	V 47-1	24	— 2
ITP-1	12	— 3	Mécan. Binois .	20	+ 1
AG-47-1	53	+ 4	AG-47-1	48	+ 3
Orthog.	22 f.	— 3	Orthog.	11 f.	
Calcul	20	— 3	Calcul	31	+ 3
Vigra	98,3	+ 1	Vigra	108,6	+ 3

OBSERVATION N° 38

Jean-Pierre B., né le 24 janvier 1933.

Il présentait une débilité mentale légère. Il avait eu une encéphalopathie infantile suivie d'hémiplégie gauche. Il souffrait d'hypermétropie avec enophtalmie.

Il fut traité par l'acide glutamique pendant quatre mois consécutifs, à des doses atteignant 12 grammes par jour de chlorhydrate d'acide glutamique.

Il fut examiné de nouveau six mois après le début du traitement. Son niveau scolaire s'était amélioré, il parvenait à s'exprimer plus clairement, à prendre connaissance d'un texte et à en dégager les idées générales. Ses connaissances se sont étendues et précisées. Son comportement était bien adapté, il était réfléchi et avait beaucoup de bonne volonté.

Le test de WECHSLER-BELLEVUE donna les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
Moyenne verbale	3,6	6,2
Q.I. verbal	62	80
Moyenne performance	7,5	8,5
Q.I. performance		89
Moyenne générale	5,3	7,5
Q.I. général		83

Il parvint à réaliser de meilleurs épreuves de performance malgré un tremblement important qui le gênait dans l'exécution des gestes précis et rapides, et qui ne fut pas amélioré par le traitement.

OBSERVATION N° 39

Jean F., né le 5 mai 1935.

Il eut une encéphalite à l'âge de six mois suivie d'hémiplégie.

Il était très inhibé, son affectivité paraissait bloquée. Il était inadapté au point de vue scolaire.

À l'examen, on nota une dissociation entre les tests verbaux et les tests de perception.

Il suivit le traitement par l'acide glutamique pendant quatre mois à raison de 7 grammes par jour. Il fut laissé deux mois au repos, puis testé de nouveau à la fin des six mois.

On observa une grande amélioration dans son comportement; il était plus calme, le sourire était adapté; il avait un bon contact avec son entourage.

Dans sa classe, de dernier il est passé dix-huitième sur vingt-six.

Les résultats des tests furent les suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
	—	—
BINET SIMON ...	8 ans 2 mois	9 ans 2 mois
	scores	scores
MATRIX	20'	44
	t.1	45
AG-47-1	61	63
V-49-1	89	63

OBSERVATION N° 40

Jean-Claude B., né le 13 mars 1933.

Il présentait une débilité mentale légère accompagnée d'une arriération affective prononcée, avec puérilité et suggestibilité. Sa mère l'inhibait par excès de bonne volonté.

Il suivit un traitement par l'acide glutamique pendant quatre mois, à raison de 12 grammes par jour.

Il fut examiné de nouveau cinq mois après la fin du traitement.

Sa mère avait conservé la même attitude au point de vue affectif vis-à-vis de lui.

L'enfant était mieux adapté, moins inhibé et réalisait de meilleures épreuves dans les tests.

Les résultats furent les suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
	—	—
BINET SIMON	8 ans 9 mois	
Q.I.	55	
WECHSLER BELLEVUE :		
score verbal		25
Q.I.		72
score performance ..		30
Q.I.		70
score général		55
Q.I. général		67
PORTEUS	8 ans	10 ans
MATRIX : score	21	26

OBSERVATION N° 41

Jean-Pierre S... est né le 3 février 1932 après un accouchement long, pénible et dystocique.

Pendant la grossesse, la mère avait eu de l'albuminurie, une pyélonéphrite gravidique avec menace d'avortement. L'enfant à neuf mois ne se tenait pas assis. Il avait présenté à plusieurs reprises de petites crises convulsives nocturnes uniquement toniques qui duraient une heure. Il avait une hémiplégie gauche qui régressait lentement. Jusqu'à dix ans, il était gai, sociable. Puis il était devenu apathique, incapable de fixer son attention. Il ne présentait pas de troubles du caractère, mais une inhibition importante et de l'agressivité. Sa mère était très anxieuse.

Au point de vue neurologique, on a noté : en plus de l'hémiplégie gauche, de la paratonie, une apraxie digito-buccale; une scoliose dorsale, des troubles neuro-végétatifs (extrémités froides et violacées), une hypersialorrhée et une hypersudation. Le signe de CHVOSTEK était positif.

Il fut traité par l'acide glutamique pendant quatre mois à raison de 12 grammes par jour.

Il fut examiné de nouveau cinq mois après la fin du traitement.

Il était moins inhibé, plus attentif. Il pouvait faire seul quelques courses. Les tests donnèrent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après le traitement
	—	—
TERMAN	4 ans 8 mois	6 ans
Q.I.	37	43
GOODENOUGH	5 ans 1/2	6 ans 1/2
PORTEUS et KOHS	moins de 5 ans	moins de 5 ans

OBSERVATION N° 42

Serge Q., né le 10 août 1927.

La gestation et l'accouchement avaient été normaux. L'enfant fut cyanosé à la naissance. Son développement psychomoteur a été lent : il a marché à dix-huit mois, prononcé ses premiers mots à deux ans, et ses premières phrases vers quatre ans et demi. Il était propre le jour mais est resté énurétique jusqu'à dix-huit ans. Il n'a jamais eu de convulsion, mais

une méningite à quatorze ans. Coléreux étant petit, il est devenu doux et affectueux.

L'examen a montré un enfant hypermétrope. Ses réflexes étaient vifs, mais symétriques. Il présentait un tremblement fibrillaire de la langue.

Il fut traité par l'acide glutamique pendant quatre mois à la dose de 10 grammes par jour.

Il fut examiné à nouveau six mois après le début du traitement.

Il se prêta mieux à l'examen, était moins inhibé. Il comprenait mieux les questions, son vocabulaire s'était enrichi, il s'exprimait avec plus de facilité et de précision.

	Avant le traitement	Après le traitement
	—	—
TERMAN	8 ans 8 mois	9 ans 2 mois
Q.I.	62	63

OBSERVATION N° 43

Raymond L., né le 23 mai 1935.

Il avait une débilité légère. Il était instable, émotif : son attention se laissait facilement disperser.

Il suivit le traitement par l'acide glutamique pendant quatre mois à raison de 9 grammes par jour. Il fut examiné de nouveau un mois après la fin du traitement. Il était moins inhibé, son attention était moins dispersée.

Les résultats des tests furent les suivants :

	Avant traitement		Après traitement	
	—		—	
TERMAN	9 ans 3 mois		10 ans 1 mois	
Q.I.	61		69	
PORTEUS	13 ans		14 ans	
MATRIX :	scores	échelons	scores	échelons
20'	22	5 ^e G	26	4 ^e G
temps libre ...	22	5 ^e G	27	5 ^e G
Vigra	36	0	103	+ 2
Vocab. Binois ...	12	6 ^e G	7	6 ^e G
Mécan. Binois ..	9	— 7	6	— 9
IVP-1	6 3/4	— 6	14	— 3
Voc. IVP-1	14	— 8	2	— 7

De plus, il avait fait des progrès en orthographe et en calcul.

OBSERVATION N° 44

Françoise Th., née le 4 juin 1937.

C'était une débile légère qui avait un grand retard scolaire. Elle avait avec le BINET-SIMON 8 ans 1/2 d'âge mental et un Q.I. de 68.

Après avoir été traitée par l'acide glutamique, pendant quatre mois à raison de 10 grammes par jour, elle fit des progrès dans le domaine intellectuel. On l'examina de nouveau un mois après la fin du traitement. On était en présence d'une enfant appliquée, gracieuse, ayant une grande bonne volonté. Elle s'intéressait beaucoup à son travail. Son niveau mental mesuré avec le test de GILLE fut 11 ans 3 mois et le Q.I. : 87.

Avant le traitement	Après le traitement
---------------------	---------------------

BS	8 ans 1/2	11 ans 3 mois
GILLE		
Q.I.	68	87

OBSERVATION N° 45

William G., né le 8 janvier 1941.

Sa mère était tuberculeuse.

Jusqu'à l'âge de quatre mois, il but exclusivement du jus de betteraves et de carottes. Il fit ses premiers pas à deux ans et demi et prononça ses premiers mots vers cinq ans.

C'était un enfant sage, appliqué, mais qui ne suivait pas la classe et ne savait pas lire.

L'examen montra une débilité motrice importante avec une paratonie considérable et un défaut complet de l'orientation droite-gauche.

Il reçut de l'acide glutamique à raison de 12 grammes par jour.

Son niveau mental était :

— Terman : 7 ans 8 mois (Q.I. : 83) ;

— Goodenough : 7 ans ;

— Porteus : 6 ans 1/2.

On nous rapporta que dès le troisième mois du traitement une amélioration se faisait sentir. Il commençait à reconnaître ses lettres et s'appliquait au travail.

Une fracture de jambe l'empêcha de se présenter à la consultation pour être à nouveau testé.

IV. — DISCUSSION DES RESULTATS

L'intérêt de cette étude réside dans le fait que tous les enfants de la Fondation Vallée, les enfants traités et les témoins, vivaient dans la même atmosphère. Chacun d'eux a subi, venant de leur entourage, les mêmes influences, et tous ont bénéficié du même esprit éducatif pendant et après le traitement, comme auparavant. Les enfants dont nous nous sommes occupée cohabitaient avec les autres pensionnaires de la Fondation et partageaient en tous points leur vie et leurs activités, sans qu'on attache une attention spéciale à aucun d'eux.

Les personnes chargées de l'éducation et de la surveillance (institutrices, professeurs d'enseignement technique, infirmières) ont ignoré le traitement. L'infirmière responsable de la délivrance des médicaments connaissait seule les noms des enfants soumis à l'acide glutamique ; en dehors des heures de repas, elle n'avait pas de contact direct avec eux.

Les enfants ont été visités suivant le rythme adopté par leurs parents, sans qu'on ait informé ceux-ci du but essentiel du traitement, afin d'éviter d'attirer particulièrement leur attention sur l'état mental de leur enfant.

Nous avons pu constater que chez les enfants du groupe témoin, les diverses techniques éducatives mises en jeu avaient peu d'action, tout au moins une action lente. Les améliorations obtenues étaient inconstantes et instables. Chez les enfants traités au contraire après un temps de latence souvent long, l'éducation produisit plus de fruits. Au point de vue manuel, comme au point de vue intellectuel, les enfants ont commencé à s'intéresser au travail et à faire des progrès.

D'autre part, après la cessation du traitement, et même pendant une très longue période, les améliorations ont persisté d'une façon stable. Les enfants ont conservé ce qu'ils avaient acquis.

Etant donné les conditions de vie stables, on peut attribuer à ces essais thérapeutiques la valeur d'une expérience scientifique, et il est permis de penser que tout progrès aura été le fait de

l'acide glutamique seul qui, dans certains cas, aura permis d'adjoindre une autre thérapeutique devenue praticable et efficace.

Il est difficile d'avoir une opinion aussi précise chez les enfants des consultations. En effet, chez ces enfants vivant au sein de leur famille, étant l'objet d'attentions individuelles, l'introduction d'une nouvelle thérapeutique aura suscité un regain d'intérêt de l'entourage. D'autre part, des facteurs occasionnels ont pu survenir, tels qu'un changement de classe ou d'instituteur, qui ont pu aider les enfants à s'adapter.

Mais en raison des résultats obtenus chez nos enfants internés, pour lesquels nous sommes parvenue à ne faire varier qu'un seul des facteurs conditionnant notre expérience — précisément l'administration de l'acide glutamique — en maintenant identiques les autres facteurs d'influence, nous sommes autorisée à affirmer l'efficacité de l'acide glutamique.

Cette efficacité s'est révélée d'autant plus grande au point de vue intellectuel, que les enfants étaient moins débiles et que s'ajoutaient d'autres facteurs éducatifs (éducation familiale, intérêt de l'environnement).

Nous étudierons successivement la qualité des modifications psychiques et somatiques obtenues par le traitement ; leur date d'apparition ; le mode d'administration de l'acide glutamique ; enfin le rôle du terrain et de l'étiologie dans les améliorations observées.

1° — MODIFICATIONS D'ORDRE PSYCHIQUE

Nous distinguerons les modifications du comportement de celles évaluées par les tests.

A. — LE COMPORTEMENT DES SUJETS.

1° Le changement le plus remarquable et très appréciable fut l'*acquisition de la propreté*.

Nous avons observé dans cinq cas la disparition complète de l'énurésie, cessation plus ou moins précoce mais certaine, et

dans deux autres cas l'énurésie n'a pas totalement disparu, mais elle est devenue inconstante, les enfants commençant à prendre quelques habitudes de propreté. (N^{os} 1, 2, 3, 4, 9 — 11, 15.)

Nous avons aussi vu disparaître la coprophagie dans un autre cas (n^o 3).

Une amélioration de cet ordre offre un intérêt pratique crucial, car elle a permis de faire passer les enfants devenus propres d'une certaine catégorie dans une autre, supérieure au point de vue éducabilité (possibilité de bénéficier du jardin d'enfants, d'une classe d'enseignement technique).

Par ailleurs, elle offre un intérêt théorique particulier en rapport avec l'étiologie des idioties considérées. Les enfants devenus propres présentent une débilité avec de *graves lésions organiques*, telles que : microcéphalie, agénésie calleuse, mongolisme et lésions cérébrales dues à une incompatibilité Rhésus.

2^o *Les troubles du caractère.*

Nous avons remarqué d'une part la diminution des manifestations de violence et, d'autre part, l'augmentation de l'agitation entraînant l'indiscipline.

— En effet, on n'observa plus les lacérations de vêtements chez Jacqueline (n^o 1). Georgette (n^o 7) se stabilisa et l'agitation nocturne de Monique (n^o 3) régresa.

— Mais dans certains cas, avant de parvenir à une stabilisation, quelques fillettes sont devenues plus agitées, plus impulsives, coléreuses ou désordonnées : ce fut le cas de Raymonde (n^o 14) qui devenait plus coléreuse et agressive ou de Louise (n^o 15), désordonnée et débraillée.

3^o *L'initiative, l'adaptation technique.*

Le besoin de se manifester se fit jour cependant dans un grand nombre de cas dans un sens très opportun par le développement de l'initiative de nos sujets :

Marie-Claude (n^o 11) a montré, soit au cours des tests, soit dans les jeux, un certain dynamisme, un désir de bien faire, pre-

nait des initiatives, s'occupant seule à quelque jeu élémentaire ou même entraînant ses camarades dans des rondes.

Juliette (n° 10) conduisait ses camarades à leur place en classe.

Janine (n° 4) devint réellement active puisqu'elle fut non seulement capable de comprendre et d'obéir à des ordres simples, mais qu'elle prit elle-même des initiatives à sa portée : ranger des papiers épars, ouvrir une porte fermée à clef, coiffer ou habiller des enfants plus jeunes. Elle-même avait une tenue plus soignée.

Monique (n° 3) fit des progrès dans la marche.

Louissette (n° 15) une fois stabilisée, devint beaucoup plus propre, mieux habillée, avec une nuance de coquetterie. Tous ses gestes étaient mieux adaptés, plus précis.

Jacqueline (n° 1) fut initiée au travail manuel parce qu'elle devenait plus adroite.

Enfin et surtout, la fonction langage s'est développée sous l'influence du traitement :

Monique (n° 3) n'était plus obstinément muette et commençait à s'exprimer par des mots.

Marie-Claude (n° 11), Janine (n° 4), Louise (n° 12) faisaient des efforts de prononciation et cherchaient à se faire mieux comprendre. Janine et Mauricette (n° 8) sont même venues nous demander d'aller en classe !

Juliette (n° 10), Jacqueline (nos 1 et 16), Janine (n° 2) adressaient d'elles-mêmes la parole aux personnes de leur entourage.

4° *L'adaptation sociale et scolaire.*

En même temps qu'elles sont devenues plus actives et qu'elles ont su prendre des initiatives, les enfants se sont montrés plus sociables, plus aimables, plus souriantes et dociles : ainsi Janine (n° 4) qui nous reconnaît et vient nous dire bonjour, ou Jacqueline (n° 16) qui se laisse approcher sans se retrancher derrière une agressivité farouche et vient même au devant de nous ; Louise (n° 6) et Juliette (n° 10) ont accepté le deuxième examen plus volontiers que le premier. L'amélioration fut encore plus sensible avec Monique (n° 3) et Françoise (n° 5) dont les réactions sociales étaient réduites à très peu de choses ; elles sont devenues plus

ouvertes, répondant au sourire, s'intéressant à leur entourage (la mère ou l'examineur) — aux jouets qu'on leur présentait.

Au point de vue scolaire, les enfants ont bénéficié de leur adaptation et de leur stabilisation : Danièle (n° 13) fit de nets progrès ; Georgette (n° 7) s'intéressait à la classe ; Suzanne (n° 9) dont le comportement était trompeur et qui, les premières semaines déçut sa maîtresse, fit ultérieurement de véritables et grands progrès ; Raymonde (n° 14), Louissette (n° 15) montrèrent plus d'application au travail.

Les progrès intellectuels et scolaires furent nets chez les enfants qui ont été examinés dans des centres de consultation.

Daniel qui avait pris plus d'intérêt au travail était arrivé premier de sa classe deux mois de suite. Jean-Pierre B... étendait ses connaissances, tandis que son jugement se développait et qu'il devenait capable d'analyser un texte.

Par contre, en aucun cas nous n'avons observé des améliorations semblables chez les témoins.

Nous n'avons constaté ni la disparition de l'énurésie, ni l'accroissement de l'intérêt à l'entourage, ni la naissance des initiatives, ni les efforts d'expression.

B. — MODIFICATIONS DÉCELABLES PAR LES TESTS.

1° *Psychométrie.*

Parmi les dix-huit enfants internés, quinze ont été testés avec le Terman, avant et après l'administration d'acide glutamique.

Nous avons étudié la variation de leurs quotients intellectuels sous l'influence du traitement, comparativement à la variation dans le même temps des Q.I. de quinze enfants témoins soumis au même test.

EPRÉUVE DE SIGNIFICATION DE LA DIFFÉRENCE ENTRE DEUX MOYENNES
DANS LE CAS D'ÉCHANTILLONS APPAREILLÉS

Tableau I. — 15 enfants traités

Age mental avant traitement	Age mental après traitement	Q. I. avant traitement	Q. I. après traitement	d
4; 8	4; 10	36	36	0
5; 6	6; 3	35	44	+ 9
2; 2	2; 8	14	19	+ 5
6; 6	6; 8	46	49	+ 3
4; 10	5; 6	56	59	+ 3
4; 4	5; 4	30	38	+ 8
3; 2	4; 10	42	60	+ 18
5; 2	5; 8	43	45	+ 2
9; 4	11; 11	70	78	+ 8
7; 10	8; 2	58	58	0
6; 6	6; 6	55	52	— 3
7; 6	8; 8	56	57	+ 1
2; 2	2; 6	16	18	+ 2
5; 5	5; 5	47	44	— 3
3; 3	3; 3	36	31	— 5
				+ 59
				— 11
				Total = + 48

La somme algébrique des différences « d » des valeurs des Q.I. obtenus avant et après la période de traitement est égale, pour le groupe des enfants traités, à 48 (valeur positive) :

$$T_1 = 48$$

Tableau II. — 15 enfants témoins

Age mental avant la période de traitement	Age mental après la période de traitement	Q. I. avant la période de traitement	Q. I. après la période de traitement	d
4; 8	4; 8	43	40	— 3
8; 2	8; 2	58	58	0
6; 8	7; 8	48	50	+ 2
3; 8	3; 8	51	50	— 1
5; 4	5; 4	38	38	0
5; 2	5; 6	37	39	+ 2
5; 8	5; 8	40	40	0
6; 8	7; 8	44	50	+ 6
5; 6	5; 8	39	40	+ 1
5; 2	5; 2	37	37	0
6; 8	6; 8	47	48	+ 1
3; 10	3; 4	33	29	— 4
7; 4	7; 4	52	51	— 1
5; 6	5; 6	40	39	— 1
7; 8	7; 10	60	58	— 2
				+ 12
				— 12
				Total = 0

Il n'y a pas de variation pour l'ensemble des enfants du groupe témoin.

$$T_2 = 0$$

L'ensemble des calculs statistiques que nous avons effectués se résume dans les deux formules suivantes :

$$\sigma^2 = \frac{\sum d^2 - \frac{T^2}{N}}{N - 1} \quad \text{et} \quad t = \frac{\bar{m} d}{\sigma / \sqrt{N}}$$

C'est la valeur « t » de STUDENT-FISHER qui mesure le degré de signification de la différence des moyennes.

Pour le premier groupe d'enfants :

$$t_1 = 2,09$$

Pour le deuxième groupe d'enfants :

$$t_2 = 0$$

En se rapportant à la table des t de STUDENT, pour 14 degrés de liberté (le degré de liberté est égal au nombre de sujets moins 1)

au seuil de .10, $t = 1,76$

au seuil de .05, $t = 2,14$

La différence est donc nettement significative avec un seuil de 10 % dans le groupe des enfants traités.

Elle est également significative avec un seuil de 5 % (2,09 au lieu de 2,14).

On peut assurer que les variations des Q.I. sont liées à un facteur systématique — ici l'administration d'acide glutamique qui aurait une influence positive ; celle-ci se traduit par une augmentation du quotient intellectuel.

Il n'y a pas de différence significative dans le groupe témoin.

L'absence de variation dans les quotients intellectuels du groupe témoin et l'existence d'une différence hautement significative dans les Q.I. des sujets traités nous autorise à éliminer le rôle de l'apprentissage des tests par les sujets.

2° Variations relatives des tests.

Si nous comparons les divers tests, nous constatons que les épreuves améliorées avec la plus grande fréquence, mais à des degrés variables, sont les épreuves verbales. Par contre, les épreuves de performance sont celles qui révèlent les plus forts taux d'amélioration.

— Tests de performance :

Sur dix sujets qui avaient un niveau suffisant pour subir les tests de KOHS et de PROTEUS, six ont réalisé après traitement de meilleures épreuves.

Avec les cubes de KOHS, les enfants ont reproduit davantage de dessins et en un laps de temps moindre : elles ont été capables d'une meilleure observation et d'une meilleure analyse de la planche proposée. Elles réussirent les labyrinthes de PORTEUS en plus grand nombre et avec moins d'essais pour chacun.

Sur les quatre enfants qui arrivaient à un meilleur résultat avec les labyrinthes, trois réussissaient mieux également les planches de KOHS.

Quant au test de GESELL, il objectiva les observations faites sur deux enfants, dont le niveau était très bas.

Chez un enfant de huit ans et demi (n° 3) dont l'adaptivité et la personnalité sociale se mesuraient par quelques semaines, un gain de seize semaines en huit mois et de trente-deux semaines pour le langage (partant de zéro) est considérable. Le test de GESELL, de même que les précédents, nous permet de confirmer nos observations cliniques et d'affirmer avec plus de certitude et d'objectivité l'action bienfaisante de l'acide glutamique pour le contact d'un sujet avec l'entourage.

Pas plus que l'observation du comportement journalier des enfants témoins, les tests de performance ne décelèrent aucun progrès d'adaptation de ces derniers.

Les tests d'intelligence verbale bénéficièrent pour leur exécution des améliorations dont nous avons parlé ci-dessus, en particulier du langage. Sur quinze enfants que nous avons soumises au test de Terman, dix ont fait des progrès très appréciables (de six mois à un an huit mois) en moins de neuf mois de temps. Même pour celles qui n'ont gagné que six mois d'âge en neuf mois de temps, cela représente un progrès appréciable, supérieur à ceux réalisés avant le traitement, dans un même laps de temps, et supérieur à ceux des témoins dont les niveaux moyens restèrent constants.

Le gain de un an huit mois réalisé par une de nos enfants représente un progrès bien supérieur aux progrès d'un enfant normal d'intelligence moyenne ou bonne.

Les enfants des consultations qui furent soumis au test de Terman firent de nets progrès en un temps assez court. Les gains s'échelonnèrent entre six mois en quatre mois et un an six mois en sept mois de temps. Ces progrès sont de beaucoup supérieurs à la moyenne.

Le test de GOODENOUGH mit aussi des progrès en évidence.

Cinq enfants dont un d'une consultation réalisèrent un meilleur dessin du bonhomme après leur traitement : le bonhomme fut plus

net, plus droit, plus complet, mieux proportionné ; sur les quatre enfants internés, trois avaient fait également de meilleures épreuves au test de Terman. Les cinq enfants avaient un niveau mental qui se situait autour de cinq ans.

Enfin, avec les tests WECHSLER-BELLEVUE et MATRIX, les résultats furent appréciables, puisque les trois enfants qui subirent le MATRIX gagnèrent en quatre mois de temps un échelon dans la réalisation du test en vingt minutes. Celui qui subit le WECHSLER BELLEVUE gagna 18 points de quotient verbal et vit monter sa moyenne générale de 5,3 à 7,5 en six mois de temps, après avoir été traité pendant quatre mois.

2° — MODIFICATIONS D'ORDRE SOMATIQUE

A. — LA CROISSANCE — L'ADIPOSITÉ.

La plupart de nos sujets ont subi sous l'influence du traitement une forte croissance en taille (en particulier Marie-Claude, n° 11 — Mauricette, n° 8 — Janine, n° 4).

Par contre, l'obésité et l'adiposité ont plutôt régressé et les enfants ont eu tendance à s'affiner. Le cas fut net chez Janine (n° 4) qui devint sensiblement moins obèse.

Peut-être est-ce une manifestation secondaire au traitement, en relation avec l'accroissement de l'activité du sujet.

B. — INFILTRATION MYXŒDÉMATEUSE.

Mauricette (n° 8) qui présente un myxœdème qui n'avait pas été influencé par l'extrait thyroïdien, est devenue moins bouffie ; ses téguments étaient moins infiltrés. De plus, comme nous l'avons signalé, elle a grandi. Cependant, nous n'oserions affirmer péremptoirement l'action directe de l'acide glutamique sur un myxœdème, et aussi n'émettons-nous cette remarque sur l'infiltration tégumentaire qu'avec beaucoup de réserves.

3° — MODALITES D'ACTION DU TRAITEMENT

Nous avons pu remarquer que, suivant les enfants, les améliorations ont été plus ou moins précoces. Le plus souvent d'ailleurs, leur apparition fut difficile à dater.

1° Parmi les modifications envisagées, celles qui apparurent rapidement après le début du traitement sont d'ordre psychosomatique : l'énurésie cessa en moyenne dans les quatre à six mois qui suivirent le début du traitement. Les améliorations intellectuelles ou affectives furent plus tardives en ce qui concerne les enfants internées ; nous allons voir qu'elles furent même parfois précédées d'une première phase d'aggravation partielle.

Chez nos enfants des consultations, les améliorations furent précoces puisque dès le troisième mois de traitement, les parents et les maîtres purent constater le progrès intellectuel et l'application au travail.

Chez certains enfants internés parmi les moins débiles, nous avons observé au cours du traitement une *aggravation temporaire* de leur comportement. Danièle (n° 13) devenait de plus en plus rêveuse et préoccupée par ses idées fixes : elle était en permanence troublée par l'alternance de ses phases dépressives et exaltées, plus souvent déprimée et sujette aux pleurs. Raymonde (n° 14) devenait coléreuse et agressive. Louissette (n° 15) était de plus en plus instable, désordonnée et débraillée. Ces troubles ne s'amendèrent et ne disparurent complètement qu'après la fin du traitement.

2° Mais ce qui frappe chez la plupart de nos enfants, c'est l'*absence de modifications nettes pendant la cure*. Les progrès que nous avons analysés ont été tellement lents et progressifs qu'il a fallu attendre au moins la fin du traitement, et souvent quelques mois encore, pour vraiment se rendre compte de l'évolution des enfants.

Cette lenteur même dans le progrès nous empêche parfois d'indiquer avec précision le temps de latence avant la manifestation des bienfaits du traitement. Cela fut variable avec chaque enfant. On peut dire que les plus grands progrès furent réalisés après la cessation du traitement, c'est-à-dire quand les enfants eurent

reçu une quantité suffisante d'acide glutamique pour être éveillés et que, n'étant plus sous l'effet excitateur, ils purent mettre à profit l'ouverture d'esprit qu'il avait créé chez eux en levant l'inhibition affective.

On peut dire que chez tous les enfants, à deux exceptions près, l'acide glutamique a entraîné des améliorations bénéfiques notables du comportement, à divers degrés et plus ou moins rapidement, mais réelles.

Les amendements d'ordre intellectuel (intelligence verbale) furent plus appréciables chez les enfants les moins débiles. A part Suzanne (n° 9) qui est montée de trois ans deux mois à quatre ans dix mois d'âge mental, les plus grands progrès furent réalisés par les enfants des consultations dont le niveau était au moins six ans (niveau scolaire).

4° — POSOLOGIE

1° Pour parer à l'action excitatrice exagérée de l'acide glutamique aux doses où nous l'employons pour obtenir une stimulation d'ordre intellectuel et affectif, doses qui risquent d'entraîner une instabilité psychomotrice, il pourrait être utile d'adjoindre une thérapeutique calmante, bromurée par exemple. Chez les épileptiques, nous avons poursuivi simultanément le traitement par les barbituriques (gardénal).

Afin de favoriser l'action somatique de l'acide glutamique, on pourrait envisager son association à l'extrait thyroïdien et à la vitamine B12.

2° Il paraît préférable d'interrompre le traitement glutamique en cas de maladie intercurrente, fébricitante, ou lésant certains organes, tels que le foie, le rein, l'estomac. En cas d'intolérance digestive, on peut diminuer la dose, ou cesser quelques jours et reprendre progressivement jusqu'à la dose maxima tolérée ; cette méthode a déjà été préconisée par différents auteurs (ZIMMERMAN et collaborateurs).

3° Le niveau mental initial n'est certainement pas le seul facteur déterminant de progrès. L'éducation du milieu familial est assu-

rément favorable au développement psychique, à condition toutefois que les parents ne soient pas « facteurs d'inhibition » pour leurs enfants, auquel cas il est nécessaire d'adjoindre une psychothérapie des parents.

La psychothérapie de l'entourage est donc une autre thérapeutique qu'il peut être utile d'associer à l'acide glutamique. La psychothérapie du sujet traité peut favoriser l'amendement des troubles du caractère, comme cela fut réalisé chez Jacqueline (n° 16) après la cure glutamique.

5° — *MODE D'ADMINISTRATION*

Un troisième facteur important est le mode d'administration du produit. Chez les enfants en cure libre, nous avons « frappé vite et fort » dans l'administration journalière de l'acide glutamique.

D'autre part, la discussion de l'administration à doses massives pendant peu de temps ou à doses modérées et prolongées pose le problème de la durée d'action du traitement. Divers auteurs (ZIMMERMAN, 1948 — ACEVEDO CASTILLO) signalent que les enfants traités à l'acide glutamique par la méthode des doses progressives jusqu'au maximum toléré, atteignent leur plafond en six mois environ, et restent stationnaires pendant six à huit mois encore après lesquels le niveau redescend.

D'autres auteurs signalent même que si le traitement est interrompu, en remplaçant les comprimés glutamiques par un produit inactif (« placebo » de ALBERT et collaborateurs), le niveau mental redevient ce qu'il était avant de commencer l'acide glutamique puis remonte quand on rétablit le traitement glutamique.

Or dans nos expériences en cures « internées » où les progrès furent beaucoup plus longs à apparaître, peut-être en raison des doses employées moyennement élevées, les enfants, six mois après l'arrêt du traitement, non seulement gardent le bénéfice de leurs acquisitions, mais continuent à progresser : Monique (n° 3) et Janine (n° 4), Suzanne (n° 9) et d'autres. Marie-Claude (mon-golienne n° 11) est la seule chez qui nous avons signalé une baisse

de l'activité générale, de l'entrain au jeu, trois à quatre mois après la fin du traitement, bien que son activité soit encore de beaucoup supérieure à ce qu'elle était avant le traitement.

6° — NOTION DE TERRAIN

Ceci nous mène à l'étude d'un quatrième facteur de progrès : celui de la variété d'oligophrénie et de son étiologie. Les mongoliennes ont été améliorées comme les autres, mais peut-être l'amélioration est-elle moins profonde et de plus courte durée, peut-être ces enfants ont-elles besoin de doses beaucoup plus élevées que les autres oligophrènes pour s'éveiller, comme l'ont déjà signalé DELAY et PICHOT.

Par contre, les résultats à notre avis les plus spectaculaires, peut-être parce que ces enfants étaient parmi les plus déshérités mentalement, furent obtenus chez les oligophrènes relevant d'une incompatibilité Rhesus entre la mère et l'enfant. On sait que les incompatibilités Rhesus et celles des groupes sanguins peuvent entraîner des accidents chez le fœtus au niveau des noyaux gris centraux et déterminer un « Kernikter », entraînant une débilité mentale, souvent profonde. C'est le cas de Monique (n° 3) et Janine (n° 4) dont les progrès de comportement social furent prodigieux. La sensibilité de cette variété d'oligophrénie à l'acide glutamique avait déjà été notée par d'autres auteurs (ZIMMERMAN, QUINN et DURING).

Nous avons observé de bons résultats chez une oligophrénie secondaire à une encéphalite (n° 5).

Dans les cas d'oligophrénie par prématuration, nous avons observé des améliorations globales de la personnalité. Le traitement glutamique entraîna une augmentation du quotient intellectuel et simultanément une amélioration des épreuves de performance. L'action positive de l'acide glutamique chez les prématurés a été signalée par SCHACHTER en 1950.

Par contre, nous n'avons trouvé aucune trace de progrès chez Colette (n° 17) qui plafonne depuis plusieurs années à cinq ans d'âge mental. C'est une débilité familiale : sa mère était très débile.

Ces conclusions ne sont pas rigoureusement absolues car BRED-MOSE a publié des résultats opposés : les meilleurs résultats qu'il obtint furent chez des débiles de cause endogène, tandis qu'il n'observa aucun progrès en cas de débilité dite exogène.

La dernière question que nous avons à soulever concerne les répercussions, non plus dans le temps, mais dans l'espace, du traitement glutamique. Les enfants qui ont bénéficié de ce traitement peuvent-ils avoir une heureuse influence sur les autres enfants de leur entourage ? (La question que nous posons prend sa valeur si l'on envisage seulement les enfants internés.) Le problème est complexe.

On sait avec quelle facilité se laissent influencer les débiles. Quand un des éléments d'une association morbide s'amende, l'autre peut en tirer profit. Il peut même se produire une dissociation du groupe. C'est ce que nous avons cru remarquer chez Louissette (n° 15) et Jeannette (n° 33), deux amies qui avaient toujours partie liée et qui, actuellement, sont beaucoup moins turbulentes l'une et l'autre.

Par contre, une enfant trop profondément arriérée pour être accessible au mauvais exemple de caractérielles, peut se pervertir. Nous avons remarqué cela à un degré faible, chez Janine (n° 4) : elle qui était tout à fait apathique et ne manifestait aucune réaction d'ordre social, devient plus turbulente au dortoir ; elle court autour des lits avant d'accepter de se coucher. Cependant, nous rangeons cette attitude dans le cadre des progrès, car si elle se montre parfois têtue, elle n'agit pas par malice, mais par jeu : elle est devenue non seulement capable de comprendre le jeu, mais aussi de le créer.

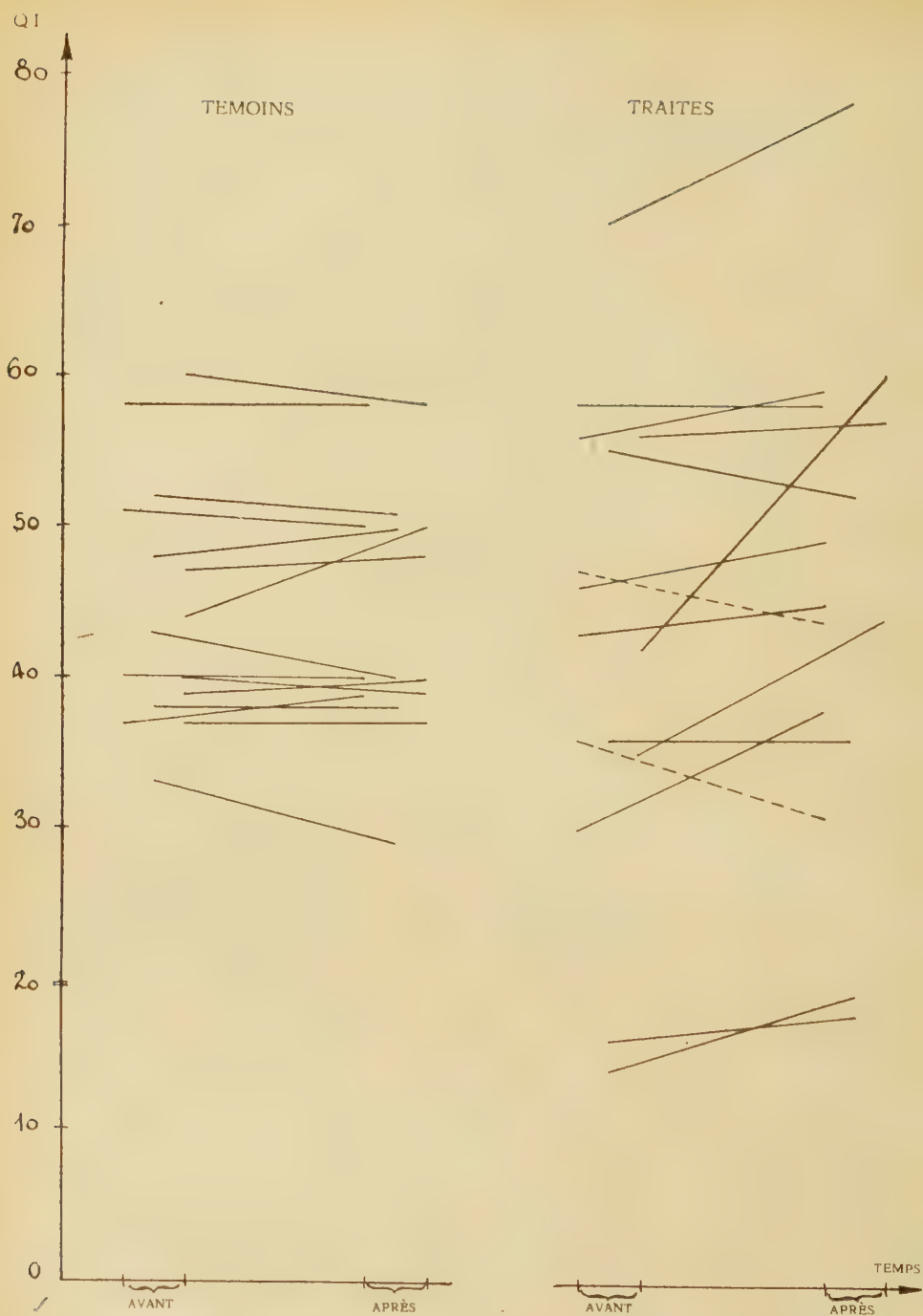
TABLEAU SYNTHÉTIQUE DES VARIATIONS DES QUOTIENTS INTELLECTUELS
ET DE PERFORMANCE, ET DES VARIATIONS DE LA PERSONNALITÉ SOCIALE
CHEZ LES ENFANTS INTERNÉS AVANT ET APRÈS LE TRAITEMENT PAR
L'ACIDE GLUTAMIQUE

Observations	Q.I.			Q.P.		
	avant	après	d	avant	après	d
1	36	36	0	< 39	41	> 2
2	35	44	+ 9	< 35	< 35	0
4	14	19	+ 5	—	—	—
6	46	49	+ 3	45	62	+ 17
7	56	59	+ 3	55	65	+ 10
8	30	38	+ 8	32	36	+ 4
9	42	60	+ 18	< 65	< 65	0
10	43	45	+ 2	51	55	+ 4
12	16	18	+ 2	34	40	+ 6
13	70	78	+ 8	68	79	+ 11
14	58	58	0	68	68	0
15	55	52	— 3	47	52	+ 5
16	56	57	+ 1	55	57	+ 2
17	47	44	— 3	< 47	< 44	— 3
18	36	31	— 5	36	33	— 3

Personnalité sociale

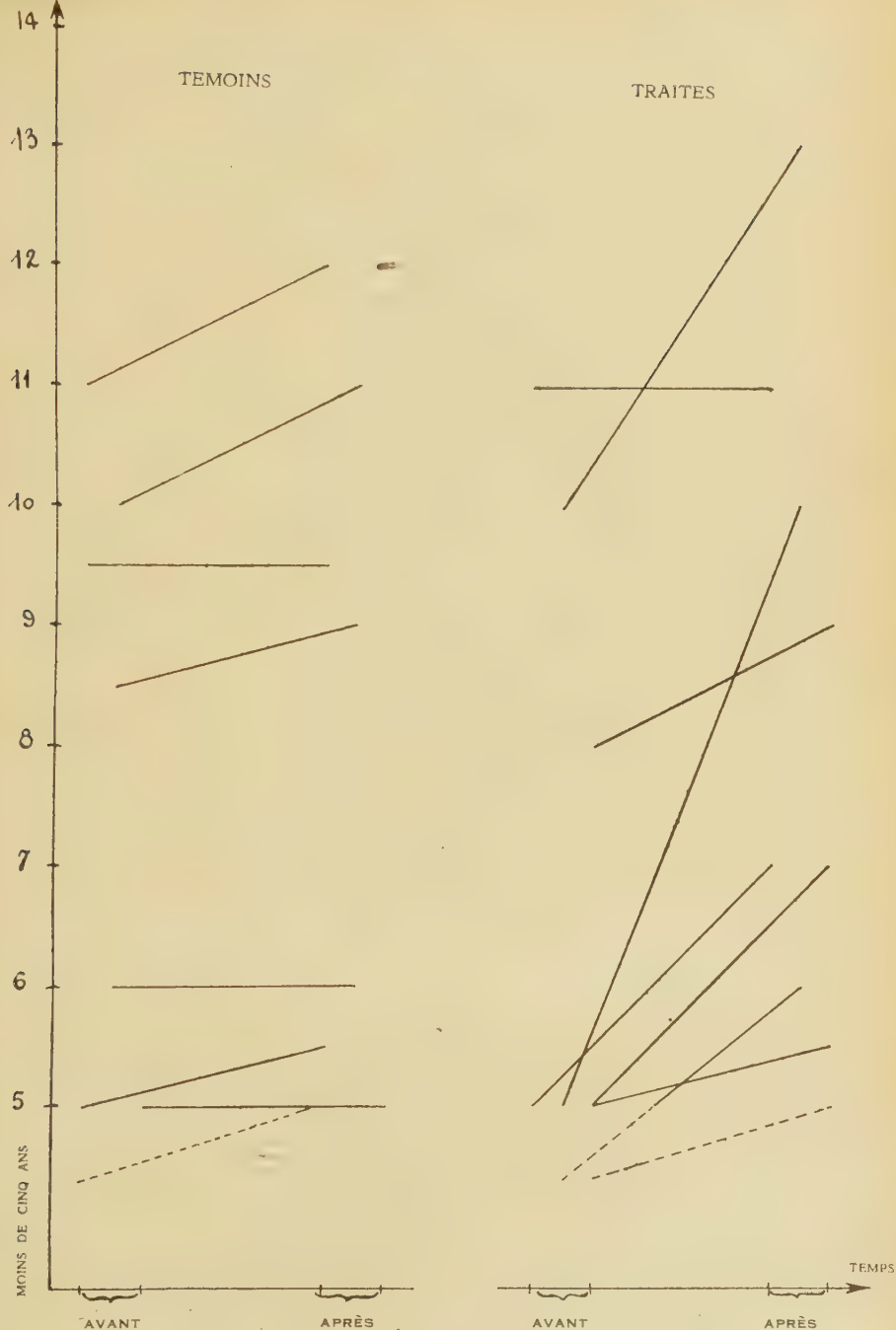
Adaptivité

3	28 sem.	36 sem.	+ 8 sem.	20 sem.	40 sem.	+ 20 sem.
5	8 sem.	12 sem.	+ 4 sem.	12 sem.	24 sem.	+ 12 sem.
11	12 mois	36 mois	+ 24 mois	13 mois	21 mois	+ 8 mois



Représentation graphique des variations des quotients intellectuels calculés avec le test de Terman pendant la période correspondant au traitement

ÂGES MENTAUX



Présentation graphique des âges mentaux obtenus avec un test de performance (PORTEUS) avant et après la période correspondant au traitement

ESSAIS SUR L'EMBRYON

Comme l'administration d'acide glutamique à dose massive et prolongée entraîne une amélioration notable du psychisme et du comportement des individus mentalement arriérés, on peut penser qu'il y a dans la genèse de ces déficiences une carence, ou un trouble du métabolisme de l'acide glutamique chez la mère gestante, entraînant chez le fœtus un vice de développement embryologique de certains organes, en particulier du cerveau puisque cet acide aminé joue un rôle primordial dans le métabolisme du tissu nerveux.

Pour réaliser la carence désirée, nous avons établi un régime alimentaire. Mais au lieu de fournir à nos rates une alimentation synthétique composée des acides aminés et autres éléments connus comme « essentiels » pour un développement harmonieux, en exceptant l'acide glutamique — régime qui n'aurait pas réalisé une carence complète à cause de la charge des différents organes maternels en acide glutamique ou en glutamine —, nous avons préféré rechercher un « antiglutamique » qui s'opposerait au métabolisme normal de l'acide glutamique et provoquerait ainsi les effets d'une carence totale.

A. — PROCESSUS D'EXPERIENCE

Nous avons utilisé dans une série d'expériences l'*acide aspartique* (HUTCHINGS).

Nos expériences ont porté sur vingt-cinq rates de race albinos, dont les poids variaient de 110 grammes à 190 grammes.

1° COMPOSITION DU RÉGIME.

Nous leur avons fourni comme alimentation de base le régime d'OSBORNE-MENDEL, dont nous donnons la composition (pour un kilogramme de pâte) :

Farine	715 g
Caséine	100 g
Poudre de lait	100 g
Graisse	50 g
Margarine	30 g
Huile de foie de morue ordi- naire	20 g
ClNa	10 g
CO ₂ Ca	15 g
Levure de bière	10 g

Avec cette pâte, nous avons préparé des boulettes de deux sortes. Une première sorte comprenait de petites boulettes de huit ou seize grammes, auxquelles nous avons incorporé la quantité d'acide aspartique désirée, colorée en rose avec une pincée de poudre de carmin pour s'assurer que le mélange à la pâte était homogène. Nous avons donné le produit étudié dans une quantité de pâte insuffisante à leur nourriture quotidienne, afin que les rates mangent entièrement la boulette de régime, et qu'elles absorbent ainsi une quantité connue et fixe du produit. Ces boulettes leur étaient servies chaque jour vers 17 heures. Pour compléter leur alimentation, nous leur donnions le lendemain matin une deuxième sorte de boulettes, sans produit surajouté, pesant de dix à vingt grammes — suivant l'appétit de chaque rate et la grosseur de la première boulette — afin qu'elles aient chaque jour une quantité de nourriture excédant leurs besoins. En leur apportant la boulette « rose », nous leur prélevions le reliquat de la boulette « ordinaire » : de cette manière, jamais nos rates n'ont manqué d'absorber entièrement leurs boulettes de régime.

Nous leur donnions quelquefois, pour équilibrer leur nourriture, quelques graines d'avoine, en général, et une fois par semaine environ, des feuilles de salade vertes, un peu de lard et une croûte de pain ; l'eau à volonté était renouvelée chaque jour.

Les rates étaient isolées dans une cage contenant de la paille ou du coton cardé pour litière.

Chaque rate a reçu entre 0,12 et 0,20 gramme d'acide aspartique par jour, proportionnellement à son poids corporel, c'est-à-dire que chacune a reçu une dose sensiblement égale à 1 ‰ de son poids.

2° DATE D'ADMINISTRATION DU RÉGIME.

Nous avons fixé la date du début du régime par rapport à la gestation. Nous avons suivi exactement la gestation en pratiquant des frottis vaginaux. Le cycle utéro-vaginal de la rate s'étale sur quatre jours ; la rate est fécondable lorsqu'elle se trouve au stade « œstrus », et quand elle est gestante elle reste au stade de « diœstrus » pendant toute la durée de la gestation. Nous avons étudié les frottis vaginaux de quarante-sept rates pendant plusieurs semaines ; vingt-cinq seulement ont pu être utilisées pour nos expériences.

Nous avons réparti ces vingt-cinq rates en deux groupes : un de quatorze et un de onze bêtes.

Aux quatorze rates du premier lot, nous avons administré le régime à partir de la fin du septième jour ou début du huitième jour de leur gestation ; c'est la date à laquelle commence à se développer le système nerveux des embryons.

Les onze rates du deuxième lot ont reçu l'acide aspartique avant d'être fécondées. Nous avons débuté le régime un jour où la rate présentait un stade « œstrus » au frottis vaginal, et nous avons mis la rate avec le mâle à l'œstrus suivant — parfois au cours de plusieurs « œstrus » successifs, comme nous le verrons plus loin. Le régime débuta entre quatre et douze jours avant la fécondation.

Dans les deux lots, le régime fut poursuivi aux mêmes doses pendant la durée de la gestation, et après l'accouchement, pendant toute la période de lactation lorsque nous avons élevé quelques petits.

B. — RESULTATS

Les résultats obtenus — du point de vue anatomo-physiologique — furent les suivants :

1° Dans notre premier groupe d'expériences comprenant les quatorze rates ayant reçu l'acide aspartique au cours de leur gestation, nous avons observé huit avortements totaux qui ont eu lieu entre le dixième et le douzième jour de la gestation. Chez l'une des rates, il y eut des résorptions tardives d'embryons ; le vingt-quatrième jour de sa gestation, la rate parut malade ; son poil devint terne, hérissé ; elle mangeait peu et restait immobile dans un coin de sa cage (auparavant, alors qu'elle était au régime aspartique depuis six jours, elle avait eu de la diarrhée). Elle est restée malade trois jours, et nous n'avons constaté aucune naissance. La fécondation avait cependant eu lieu. Nous nous en étions assurée par les frottis et en suivant la courbe de poids de la rate.

— Les six rates qui n'ont pas avorté complètement ont mis bas leurs petits tardivement soit le vingt-troisième jour, soit le vingt-quatrième jour après la fécondation. Chez les rates normales, en effet, l'accouchement se fait le vingt-deuxième jour en moyenne après l'accouplement.

— En six portées nous n'avons recueilli que trente-cinq petits : En effet, à côté de trois portées de dix, huit et sept rats, ce qui correspond aux nombres habituels normaux par portée, nous en avons eu deux de trois et une de quatre petits, chiffres inférieurs à la normale. On peut penser que ces trois mères ont *avorté partiellement*.

— Macroscopiquement, nous n'avons observé aucune malformation. Les poids de naissance des petits étaient les uns supérieurs, les autres un peu inférieurs à la moyenne des poids de petits rats nés dans des conditions normales. La majorité de nos petits pesaient entre 5 grammes et 5,9 grammes, quelques-uns pesaient aux environs de 4 grammes, tandis que les petits rats normaux pèsent entre 4,5 grammes et 5,5 grammes.

— Nous avons pu surtout remarquer l'hétérogénéité d'une même portée : certains ratons étaient assez gros, les autres chétifs

et peu vigoureux. Même dans deux portées, des ratons moururent dès la naissance : deux rats dans une portée de sept, un rat dans une portée de trois.

— Nous en avons élevé pendant quelques jours, une semaine au maximum. Cela nous fit constater *l'importance de la mortalité dans les premiers jours*. Dans la seule portée de dix rats, par exemple, dès le lendemain de la naissance il n'y en avait que neuf en vie ; le surlendemain, il ne restait plus que six ratons vivants le matin, et quatre le soir. Ces quatre survivants étaient chétifs et furent parmi les plus petits que nous ayons eus, ils ne pesaient en effet que 3,7 à 4,3 g à trois jours, ils n'avaient pas pris de poids depuis leur naissance.

— Dans la plupart des portées, les petits rats chétifs et inertes gisaient dans un coin de la cage en dehors du nid, froids, abandonnés par la mère.

2° Dans notre deuxième groupe d'expériences réalisées avec les onze rates qui ont reçu l'acide aspartique avant d'être fécondées, nous fîmes des constatations semblables et, de plus, nous remarquâmes un fait nouveau : la fécondation fut beaucoup plus difficile qu'avec les rates de l'expérience précédente. Nous avons dû réunir les femelles aux mâles plusieurs fois de suite, au cours de plusieurs « œstrus » successifs.

— Trois de ces rates ont été infécondes, bien qu'elles aient eu un cycle vaginal régulièrement établi, et que plusieurs accouplements aient eu lieu à chaque période propre à la fécondation (pro-œstrus à œstrus).

— Quatre des rates fécondées ont avorté complètement, un peu plus tardivement que dans nos premières expériences : vers le troisième ou quinzième jour de la gestation.

— Les quatre dernières rates de ce lot nous ont donné vingt-quatre petits : trois portées d'un nombre de petits normal : deux de sept et une de neuf rats, et une portée réduite à un seul rat.

La durée des gestations fut essentiellement variable pour chacune d'elle : elle alla de vingt-et-un jours jusqu'à vingt-quatre jours comme dans l'expérience précédente.

Parmi les quatre portées, nous avons remarqué, là aussi, une grande *hétérogénéité*, tant au point de vue du poids que de la vitalité des embryons.

La moyenne des poids de naissance fut suffisante, quoique légèrement inférieure à la moyenne précédente : les poids variaient de 5,5 g à 4 g ; la majorité se situait un peu au-dessous de 5 g.

Une portée entière de rats, ainsi que la mère, fut trouvée morte dans la cage le lendemain de la naissance. Aussi quand nous avons constaté la naissance d'une autre portée de neuf ratons malingres et inactifs, n'avons-nous pas essayé de les élever.

3° Après avoir examiné les petits rats, nous les avons tués par décapitation, la plupart d'entre eux dès le premier jour ; nous en avons élevé quelques-uns, des deux lots, au maximum huit jours.

Nous avons conservé les corps dans le liquide de BOUIN et nous avons fixé les têtes avec le cerveau, les unes dans le liquide de BOUIN, les autres dans l'alcool absolu.

4° Enfin nous ne ferons que signaler une troisième expérience, en cours, par laquelle nous tentons de faire la contre-épreuve en donnant aux rates une quantité égale d'acide aspartique et d'acide glutamique, pour discriminer ce qui peut être imputé au phénomène « antiglutamique » de ce qui relève d'autres facteurs.

Remarquons toutefois que, d'après les expériences de SMYTH, LASICHACK et LEVEY, administrés par voie intraveineuse, l'acide aspartique ne semble pas toxique, alors que l'acide glutamique est émétisant.

Par ailleurs, ROSE et WOMACK précisent que l'acide aspartique — à l'inverse de l'acide glutamique — ne stimule pas la croissance des jeunes rats. Nous sommes même tentée d'ajouter qu'il l'inhibe.

5° Dans le lot de rates-témoins, nourries avec le même régime de base, sans addition d'acide aspartique, nous avons eu autant de portées que de rates en expérience.

La durée moyenne de la gestation (vingt-deux jours), le nombre moyen d'embryons par portée (sept) et le poids moyen d'un rat à la naissance (5 g) furent ceux que l'on observe généralement dans les conditions normales.

Les ratons-témoins se sont montrés beaucoup plus vigoureux que les petits nés de mères ayant reçu de l'acide aspartique.

Nous n'avons pas noté de morts précoces chez les petits.

Il n'y eut aucun abandon de rats par leurs mères.

CONCLUSION.

Ce qui nous paraît intéressant dans les résultats obtenus jusqu'ici par l'« antiglutamique », ce sont, d'une part, les résorptions embryonnaires en proportion considérable ; d'autre part, le retard observé dans le développement de certains embryons, leur fragilité — ils étaient souvent froids, abandonnés par la mère — la mortalité dès la naissance où dans les premiers jours de la vie, et surtout le manque de vitalité de tous les petits et leur inertie.

Ces résultats semblent être la contre-partie des résultats favorables obtenus en clinique avec l'acide glutamique sur l'activité psychomotrice des sujets.

Nous résumons dans le tableau suivant les résultats de nos expériences.

TABLEAU DES RÉSULTATS DES ESSAIS EMBRYOLOGIQUES

	Rates acide aspartique	Rates témoins
Nombre de rates en expérience	25	6
Avortements totaux	12	—
Rates n'ayant pas pu être fécondées	3	—
Nombre de portées obtenues	10	6
Date moyenne de la parturition	23 ^e jour (+)	22 ^e jour
Nombre total de petits	59	43
Nombre moyen de petits par portée	6	7
Poids moyen à la naissance	5 g	5 g
Viabilité à la naissance :		
— très vigoureux	21	43
— inertes	28	—
— morts	10	—
Mortalité dans les jours suivant la naissance :		
— à 1 jour	4	—
— à 2 jours	2	—
— à plus de 2 jours	2	—

CONCLUSIONS

I. — Un groupe d'enfants arriérés choisis suivant des étiologies variées et des âges divers a été soumis à un traitement de chlorhydrate d'acide glutamique à raison de 8 grammes par jour pendant huit mois.

Un lot d'enfants arriérés comparables d'étiologies et d'âges analogues a été suivi pendant le même temps, sans traitement. Les deux groupes ont été placés dans des conditions de vie identiques et n'ont suivi aucun autre traitement biochimique ou psychothérapique.

II. — Les résultats obtenus chez les traités montrent dans l'ensemble une différence très nette des acquisitions.

Ces acquisitions portent surtout sur une meilleure adaptation à l'environnement, un accroissement de l'intérêt affectif qui rend plus facile l'éducation de tels enfants.

D'autre part, on note un accroissement des scores aux réponses des tests, qui peut aller de 3 points à 18 points aux quotients intellectuels.

Il semble que les résultats les plus favorables aient été obtenus chez les arriérés :

- par incompatibilité Rhesus ;
- prématurés ;
- post-encéphalitiques ;
- hypothyroïdiens ;

et les moins favorables dans les cas d'arriération héréditaire ou secondaires à une réanimation.

III. — L'amélioration constatée s'est manifestée :

- soit immédiatement après les huit mois de traitement :
- soit trois ou quatre mois après l'arrêt du traitement.

Sur 18 enfants, il y eut 2 échecs complets.

IV. — Un lot d'enfants traités en cure libre a donné des résultats de même type. Mais ici, surtout chez des débiles légers, chaque gain mental a été l'objet d'une psychothérapie appropriée.

V. — L'étude expérimentale de l'action de l'acide aspartique sur les rates gestantes a montré une action défavorable sur la gestation. Cette action prend tout son intérêt quand on sait que l'acide aspartique inhibe « in vivo » le métabolisme de l'acide glutamique.

Cette action s'est caractérisée par :

- a) de nombreuses résorptions d'embryons ;
- b) une prolongation anormale de la gestation ;
- c) la naissance d'embryons parmi lesquels les caractères de viabilité étaient particulièrement rares.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
GIROUD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

I. — ACIDE GLUTAMIQUE — ESSAIS THERAPEUTIQUES

- ACEVEDO CASTILLO, MARTY (L.). -- Acido glutamico en las oligofrenias. (*Boll. Hosp. Vina del Mar.*, 1948, 4, 13-18.)
- ARTHUR GRACE. — A point scale of performance tests. (*New York, The Commonwealth fund*, 1930.)
- BAKWIN (H.). — Glutamic acid and mental functioning. (*J. Pediatr., U.S.A.*, 1947, 31, 702-703.)
- BLIBLEN (B.). — Can brain be stepped up ? (*New Rep.*, 1947, 116, 20-24.)
- BREDMOSE (G.-V.). — Clinical investigations on treatment with glutaminic acid. (*Communic. 1^{er} Congrès Mondial de Psychiat.*, Paris, 1950.)
- CLAPP (R.-W.). — Glutamic acid in the treatment of mentally handicapped children; a review of the background. (*J. Missouri Med. Ass.*, 1949, 46, 181.)
- DELAY (J.), PICHOT (P.). — Le traitement des oligophrènes par l'acide glutamique. (*Thérapie*, 1949, 4, n° 6, 253-9.)
- Acide glutamique et quotient intellectuel. (*Communic. Acad. Méd. Séance du 20 février 1951.*)
- DELAY (J.), PICHOT (P.), BERTAGNA (L.). — L'oligophrénie phénylpyruvique; son traitement par l'acide glutamique. (*Ann. Médic. Psychol.*, 1949, 3, n° 3, 320.)
- DELAY (J.), PICHOT (P.), PERRIER. — Traitement d'une oligophrénie phénylpyruvique. (*Comm. 1^{er} Congrès Mondial de Psychiatrie*, Paris, sept. 1950.)

- DELAY (J.), PICHOT (P.), PUECH (J.), PERSE (J.). — L'acide glutamique en psychiatrie. (*Sem. Hôp.*, 1951, n° 49, 2.143-54.)
- DELGADO (H.). — El tratamiento de los síntomas secundarios de la epilepsia con el ácido glutámico. (*Rev. Neuro-psychiatr.*, 1945, 8, 404-9.)
- DESCLAUX (P.), SOULAIRAC (A.), KATZ (R.-F.), BENOIST (I.). — Intérêt de l'acide glutamique dans la thérapeutique des oligophrènes. (*Comm. I^{er} Congrès Mondial Psychiatr.*, Paris, 1950.)
- ERNSTING (W.). — Le traitement d'enfants mentalement arriérés, par l'acide glutamique. (*Nederlandsch Tydschrift voor Geneeskunde*. Amsterdam, 1949, 93, n° 14, 1044-1054.)
- HARVIER et PERRAULT. — (*Guide du Praticien*, mai 1950.)
- KITZINGER (H.), ARNOLD (D.-G.) and Others. — A preliminary study of the effects of glutamic acid on catatonic schizophrenics. (*Rorschach Res. Exch.*, 1949, 13, 210-218.)
- HOVEN (H.). — L'acide glutamique chez les déficients mentaux. (*Acta Neur. Psychiat. Belg.*, 1951, 51, 1-8.)
- ISKER (R.-A.). — Notes on the use and effects of monosodium glutamate. (*J. Am. Diet. Ass.*, 1949, 25, 760-763.)
- MORAGAS (J.-D.). — Primeros resultados obtenidos con el ácido glutámico. (*Medicina*, Madrid, 1949, 17, 34-40.)
- NAVARRETE. — (*Rev. Med. Peruana*, 1947, 20, 317-324.)
- PENTA. — Osservazioni su frenastenici trattati con acido glutamico e piridoxina. (*Prog. Med.*, Naples, 1949, 5, n° 4, 105-109.)
- PFEIFFER. — Glutamic acid; discussion and review. (*Clin. Med.*, 1948, 55, 158-159.)
- PUG, MUSTET (P.). — La thérapeutique pharmacologique del retardo mental (*Medicina*, Madrid, 1948, 16, n° 2, 67-101.)
- PRICE (J.-C.), WAELSCH (H.), PUTNAM (T.-J.). — (d. l.) glutamic acid hydrochloride in treatment of « petit mal » and psychomotor seizures. (*J.A.M.A.*, 1943, 122, n° 17, 1153-1156.)
- PUECH (J.). — L'acide glutamique. Traitement de certaines psychoses involutives. (*Thèse*, Paris, 1951.)

QUINN (K.-V.); DURING (D.). — (*Amer. J. Ment. Def.*, 1950, 54, 321.)

SCHACHTER. — Pronostic neuro-mental d'un prématuré de 860 g. (*Journal des Praticiens*, 25 mai 1950, p. 253.)

TERMAN (L.-M.), MERRILL (M.-A.). — *Measuring Intelligence*. N.-Y. Houghton Mifflin Co, 1937. Adaptation française de : CESSÉLIN (F.). — Comment évaluer le milieu intellectuel ? Ed. Bourrellier, 1950.

VACIRCA. — L'acide glutamique en thérapeutique clinique. (*Minerva Med.*, 1949, 40 (1), 360-362.)

WAGER (R.-W.). — On the role of glutamic acid in epilepsy. (*Feder. Proc.*, 1947, 6, 220.)

ZIMMERMAN (F.-T.), BURGEMEISTER (B.-B.). — The effect of glutamic acid on borderline and high defective intelligence. (*N. Y. St. Med. J.*, 1950, 50, 693-697.)

ZIMMERMAN (F.-T.), BURGEMEISTER (B.-B.), PUTNAM (T.-J.). — Effect of glutamic acid on mental functioning in children and in adolescents. (*Arch. Neurol. Psychiat.*, 1946, 56, 489-506.)

— A group study of the effect of glutamic acid upon mental functioning in children and adolescents. (*Psychosom. Med.*, 1947, 9, 175-183.)

— The ceiling effect of glutamic acid upon intelligence in children and adolescents. (*Am. J. Psychiat.*, 1948, 104, 593-599.)

— The effect of glutamic acid upon the mental and physical growth of mongols. (*Amer. J. Psychiatr.*, 1949, 105, 661-668.)

— Effect of glutamic acid on the intelligence of patients with mongolism. (*Arch. Neur. Psychiat.*, 1949, 61, n° 3, 275-287.)

EDITORIAUX

Novedad terapeutica : Mejoria de la funcion mental por el acido glutamico. (*Rev. Clin. Espanola*, 1947, 25, 387.)

Glutamic acid. (*Brit. Med. J.*, 1946, 2, 885 et 1947, 2, 62.)

Glutamic acid. (*J.A.M.A.*, 1947, 135, 1155.)

Glutamic acid and mental function. (*Lancet*, 1947, 252, 916-917.)

Traitement des oligophrénies par l'acide glutamique. (*Sem. Hôp.*, 1950, n° 71, 3755-3756.)

II. — ACIDE GLUTAMIQUE — CHIMIE, PHYSIOLOGIE

ARCHIBALD (R.-M.). — Enzymatic determination of glutamine. (*J. Biol. Chem.*, 1944, 154, 643-656 et 657-667.)

— Chemical characteristics and physiological role of glutamic acid. (*Chem. Rev.*, 1945, 37, 161.)

ASHBY (W.-R.). — Adrenal cortical steroids in the metabolism of glutamic acid in glycogenesis. (*J. Ment. Sc.*, 1949, 95, 153-161.)

BAUMGARTEN (W.), MATHER (A.-N.), STONE (L.). — Glutamic acid content of feed materials. (*Cereal Chem.*, 1945, 22, 514-521.)

BESSMAN (S.-P.), MAGNES (J.), SCHWEIN (P.), WAELSCH (H.). — The absorption of glutamic acid and glutamine. (*J. Biol. Chem.*, 1948, 175, 817-823.)

BOULANGER (P.), OSTEUX (R.). — « Méthode de dosage de la glutamine dans le plasma sanguin » et : « Considérations sur le dosage de l'acide glutamique et de la glutamine dans les milieux biologiques par la décarboxylase bactérienne ». (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, 31, 1290-1296 et 1297-1300.)

BUTTS (J.-S.), BLUNDEN (H.), DUNN (M.-S.). — « Studies in amino-acid metabolism; fate of d-glutamic, dl-glutamic, dl-pyroglutamic, l-aspartic and dl-aspartic acids in the normal animal. »

« The metabolism of (d) and dl-glutamic acid, (l) and dl-aspartic acid, and dl-pyroglutamic acid. » (*J. Biol. Chem.*, 1937, 119, 247-253 et XV.)

CHIBNALL (A.-C.), REES (M.-W.), WILLIAMS (E.-F.), BOYLAND (E.). — Glutamic acid of normal and malignant tissue proteins. (*Biochem. J.*, 1940, 34, 285-300.)

COHEN (G.-N.), COHEN-BAZIRE (G.), MINZ (B.). — Synthèse biologique du coenzyme de la diastase acétylante (coenzyme A) à partir de pantothénate et de glutamate par les suspensions lavées de *Clostridium saccharobutyricum*.

- Synthèse biologique du coenzyme de la diastase acétylante (coenzyme A) par l'intestin du lapin, à partir de pantothénate et de glutamate, sous l'influence de la thyroxine. (*C. R. Séances Acad. Sc.*, 1949, 229, 260-262 et 389-391.)
- DAWSON (R.-M.-C.). — Effect of insulin hypoglycaemia on brain glutamate. (*Nature*, 1949, 164, 1097.)
- The metabolism of glutamic acid content of rat brain in relation to thiopentone anesthesia. (*Biochem. J.*, 1951, 49, n° 2, 138-144.)
- ELLIOT (W.-H.), GALE (E.-F.). — Adenosine triphosphate in glutamine synthesis. (*Nature*, 1948, 161, 128-129.)
- ERRERA (M.), GREENSTEIN (J.-P.). — Phosphate-activated glutaminase in kidney and other tissues. (*J. Biol. Chem.*, 1949, 178, 495-502.)
- EULER (Von H.), ADLER (E.), GÜNTHER (G.), DAS (N.-B.). — Über den enzymatischen Abbau und Aufbau der Glutaminsäure. II. In tierischen Geweben. (*Ztschr. Physiol. Chem.*, 1938, 254, 61-103.)
- FRIEDBERG (F.), GREENBERG (D.-M.). — Partition of intravenously administered aminoacids in blood and tissues. (*J. Biol. Chem.*, 1947, 168, 411-413.)
- FULTON (J.-F.), NACHMANSOHN (D.). — Acetylcholine and physiology of the nervous system. (*Science*, 1943, 97, 569-571.)
- GALE (E.-F.). — The decarboxylation of aminoacids by organisms of the group *Clostridium* and *Proteus*. (*Biochem. J.*, 1941, 35, 66-78.)
- (*Biochem. J.*, 1945, 39, 46.)
- HABER (C.), SAIDEL (L.). — Glutamic acid in neural activity. (*Feder. Proc.*, 1948, 7, 47.)
- HAMILTON (P.-B.). — Glutamine : a major constituent of free α -amino acids in animal tissues and blood plasma. (*J. Biol. Chem.*, 1945, 158, 397-409.)
- HARRIS (M.-M.). — Studies regarding glutamine like substance in blood and spinal fluid, including method for its quantitative determination. (*J. Clin. Invest.*, 1943, 22, 569-576, 577.)

Studies regarding glutamine like substance in blood and spinal fluid. (*Science*, 1943, 17, 382-383.)

- Ammonia and glutamine in mental and nervous disorders studies regarding glutamine and ammonia in the C.S.F. of patients with nervous and mental diseases. (*J. Nerv. Ment. Dis.*, 1945, 102, 466-476.)

HUTCHINGS (B.-L.) et coll. — Pteroylaspartic acid, an antagonist for pteroyl-glutamic acid. (*J. Biol. Chem.*, 1947, 170, 323-328.)

KLEIN (J.-R.), OLSEN (K.-S.). — Distribution of intravenously injected glutamate, lactate, pyruvate and succinate between blood and brain. (*J. Biol. Chem.*, 1947, 167, 1-5.)

KREBS (H.-A.). — Metabolism of aminoacids. II. Synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia and the enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues. (*Biochem. J.*, 1935, 29, 1951-1969; 1620-1644; 2077-2081.)

KREBS (H.-A.), EGGLESTON (L.-V.). — The effect of l-glutamate on the loss of potassium ion by brain slices suspended in a saline medium. (*Biochem. J.*, 1949, 44, suppl. p. vii.)

KREBS (H.-A.), EGGLESTON (L.-V.), HEMS (R.). — Synthesis of glutamic acid in animal tissues. (*Biochem. J.*, 1948, 43, 406-414.)

— Distribution of glutamine and glutamic acid in animal tissues. (*Biochem. J.*, 1949, 44, 159-163.)

KUIKEN (K.-A.), NORMAN (W.-H.), LYMAN (C.-M.), HALE (F.). — Microbiological determination of aminoacids. (*Science*, 1943, 98, 266.)

LASICHAK (A.-G.), LEVEY (S.). — Glutamic acid and vomiting in dogs; its administration in the portal system and extremity veins. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, 70, 74-76.)

LEVEY (S.), HARROUN (J.-E.), SMYTH (C.-J.). — Serum glutamic acid levels and the occurrence of nausea and vomiting after the I.V. administration of aminoacid mixtures. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1949, 34, 1238-1248.)

LEUTHARDT (F.). — (*Ztschr. Physiol. Chem.*, 1938, 252, 238.)

- LICHTENSTEIN (N.), GROSSOWICZ (N.). — Inhibition of growth of *Staphylococcus aureus* by some derivatives of glutamic acid. (*J. Biol. Chem.*, 1947, 171, 387-393.)
- MADDEN (S.-C.) et collaborateurs. — Tolerance to amino-acid mixtures and casein digests given intravenously; glutamic acid responsible for reactions. (*J. Exper. Med.*, 1945, 81, 439-448.)
- MAYER-GROSS (W.), WALKER (J.-W.). — Glucose content of tissue fluid in hypoglycaemic coma. (*Brit. J. Exp. Path.*, 1945, 26, 81-89.)
- Effect of 1 (+) glutamic acid in hypoglycemia. (*Nature*, 1947, 160, 334.)
- The effect of glutamic acid and other amino-acids in hypoglycemia. (*Biochem. J.*, 1949, 44, 92-97.)
- NACHMANSOHN (D.). — Acetylcholine and the mechanism of nerve activity. (*Exper. Med. and Surg.*, 1943, 1, 273-277.)
- NACHMANSOHN (D.), JOHN (H.-M.). — Studies on choline-acetylase. I. Effect of amino acids on the dialyzed enzyme. Inhibition by α -keto acids. (*J. Biol. Chem.*, 1945, 158, 157-171.)
- NACHMANSOHN (D.), JOHN (H.-M.), WAELSCH (H.). — Effect of glutamic acid on the formation of acetylcholine. (*J. Biol. Chem.*, 1943, 150, 485-486.)
- NACHMANSOHN (D.), MACHADO (A.-L.). — Formation of acetylcholine : a new enzyme (choline-acetylase). (*J. Neurophysiol.*, 1943, 6, 397-403.)
- NACHMANSOHN (D.), MEYERHOF (B.). — Relation between electrical changes during nerve activity and concentration of choline esterase. (*J. Neurophysiol.*, 1941, 4, 348-361.)
- NORD (F.). — (*Acta Med. Scand.*, 1926-1927, 65, 1-61.)
- PEDERSON (S.), LEWIS (H.-B.). — Partition of urinary nitrogen after oral administration of glutamic acid, pyrrolidone carboxylic acid, proline and hydroxyproline in rabbit. (*J. Biol. Chem.*, 1944, 154, 705-712.)
- POLONOVSKI (M.) et collaborateurs. — Biochimie médicale. Masson et Cie, Paris, 1947.

- PRESCOTT (B.-A.), WAELSCH (H.). — Free and combined glutamic acid in human blood plasma and serum. (*J. Biol. Chem.*, 1947, 167, 855-860.)
- PUTNAM (T.-J.), MERRIT. — Chemistry of anticonvulsant drugs. (*Arch. Neur. Psychiat.*, 1941, 45, 505-516.)
- QUASTEL (J.-H.), WHEATLEY (A.-H.-M.). — Oxidations by the brain. (*Biochem. J.*, 1932, 26, 725-744.)
- REID (C.). — Insulin and storage of liver glycogen in anaesthetized cats. (*J. Physiol.*, 1936, 87, 121-128.)
- RICHTER (D.), DAWSON (R.-M.-C.). — The ammonia and glutamine content of the brain. (*J. Biol. Chem.*, 1948, 176, n° 2, 1199-1210.)
- ROH (L.-W.), RICHARDS (R.-K.), STERGERDA (F.-R.). — Influence of various pharmacologic substances on the emetic effect of intravenous glutamic acid in dogs. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1946, 62, 284.)
- RÖSCH (H.), TEKAMP (W.). — Über Ammoniakbildung bei der Belichtung der Netzhaut. (*Ztschr. für Physiol. Chem.*, 1928, 175, 158.)
- ROSE (W.-C.), OESTERLING, WOMACK (M.). — Comparative growth on diets containing 10 and 19 aminoacids with further observations upon role of glutamic acid and aspartic acid. (*J. Biol. Chem.*, 1948, 176, 753-762.)
- SMYTH (Ch.-J.), LASICHAK (A.-G.), LEVEY (S.). — Glutamic acid as factor in nausea and vomiting during intravenous amino acid alimentation. (*Proc. Central Soc. Clin. Research*, 1946, 19, 56-57.)
- The relationship of glutamic acid and aspartic acid to the production of nausea and vomiting in man. (*Am. J. of Med. Sc.*, 1947, 214, 281-285.)
- SPANGIER (R.-H.). — Effect of glutamic acid on hydrogen ion concentration (pH) of urine in « petit mal » types of epilepsy; daily record for one year of urinary pH of epileptic patient with allergic background, to whom four forms of glutamic acid were administered in various daily amounts. (*Ann. Allergy*, 1945, 3, 247-257.)

- STERN (J.-R.). — Accumulation of l-glutamic acid in isolated brain tissue. (*Biochem. J.*, 1948, 42, LVII.)
- STERN (J.-R.), EGGLESTON (L.-V.), HEMS (R.), KREBS (H.-A.). — Glutamic acid in isolated brain tissue. (*Biochem. J.*, 1949, 44, n° 4, 410-418, 159.)
- TAYLOR (E.-S.). — The assimilation of glutamic acid by yeast. (*J. Gen. Microb.*, 1949, 3, n° 2, 211-223.)
- TOWN (B.-W.). — Glutamic acid of proteins. (*Nature*, 1940, 145, 511-513.)
- TRAMPETTI, WANTAGGI-COZZARI. — Glutamic acid dehydrase distribution in central nervous system. (*Bol. Soc. Ital. Biol. Speriment.*, 1947, 23, 1109-1110.)
- TSCHIRGI (R.-D.) et collaborateurs. — Metabolism of the rat spinal cord functioning in isolation. (*Feder. Proc.*, 1949, 8, 166-167.)
- UNNA (K.), HOWE (E.-E.). — Toxic effect of glutamic and aspartic acids. (*Feder. Proc.*, 1945, 4, 138.)
- SLYKE (Van D.-D.) et collaborateurs. — Glutamine as source material of urinary ammonia. (*J. Biol. Chem.*, 1943, 150, 481-482.)
- VIGNE (J.). — La transamination des acides aminés. (*Toulouse Méd.*, 1947, 48, 307-318.)
- VILLANO (F.), ROTA (L.). — Il metabolismo del' acido l (+) glutamico nell' uomo in condizioni normali e patologiche. (*Bol. Soc. Ital. Biol. Speriment.*, 1947, 23, 245-247.)
- WAELSCH (H.). — Biochemical consideration of mental deficiency. Role of glutamic acid. (*Am. J. Ment. Def.*, 1948, 52, 305-313.)
- The metabolism of glutamic acid. (*Lancet*, 1949, 257, 1-4.)
- WAELSCH (H.), PRICE (J.-C.). — Biochemical aspects of glutamic acid therapy for epilepsy. (*Arch. Neur. Psychiat.*, 1944, 51, 393-396.)
- WEIL-MALHERBE (H.). — Studies on brain metabolism : the metabolism of glutamic acid in brain. (*Biochem. J.*, 1936, 30, 665-676.)
- The action of glutamic acid in hypoglycaemic coma. (*J. Ment. Sc.*, 1949, XCV, 930.)
- Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue. (*Physiol. Reviews*, 1950, 30, n° 4, 549-568.)

- WEIL-MALHERBE (H.), KREBS (H.-A.). — Metabolism of aminoacids. V. The conversion of proline and glutamic acid in kidney. (*Biochem. J.*, 1935, 29, 2077-2078.)
- WINTERSTEIN (H.). — (*Naturwissenschaften*, 1935, 21, 22.)
- WINTERSTEIN (H.), HIRSCHBERG (E.). — (*Biochem. Ztschr.*, 1925, 156, 188.)
- WINZLER (R.-J.). — Metabolic inhibitors. (*Ann. Rev. Biochem.*, 1949, 18, 535-558.)
- WOMACK (M.), ROSE (W.-C.). — Role of proline, hydroxyproline and glutamic acid in growth. (*J. Biol. Chem.*, 1947, 171, 37-50.)
- WU (H.), RITTENBERG (D.). — Metabolism of l-aspartic acid. (*J. Biol. Chem.*, 1949, 179, n° 2, 847-856.)

III. — ACIDE GLUTAMIQUE ESSAIS EXPERIMENTAUX DE LABORATOIRE

- ALBERT (K.-E.), HOCH (P.), WAELSCH (H.). — Preliminary report on the effect of glutamic acid administration in mentally retarded subjects. (*J. Nerv. and Ment. Dis.*, 1946, 104, 263-274.)
- ALBERT (K.-E.), WARDEN (C.-J.). — The level of performance in the white rat. (*Science*, 1944, 100, 476.)
- DAVENPORT (V.-D.), DAVENPORT (H.-W.). — Brain excitability in pyridoxine deficient rats. (*J. Nutr.*, 1948, 36, 263-275.)
- GARNHAM, DYARZUN, MUJICA (G.). — Influencia del acido glutamico en el reflejo condicionado motor. (*Rev. Medic. y Aliment.*, 1949, 8, 165-173.)
- GINSBURG (B.), ROSS (S.). — An assay method for the behavioral effects of l (+) glutamic acid. (*Science*, 1950, 112, 12-13.)
- GOODMAN (L.-S.), SWINYARD (E.-A.), TOMAN (J.-E.-P.). — Effect of l (+) glutamic acid and other agents on experimental seizures. (*Arch. Neur. Psychiat.*, 1946, 56, n° 2, 20-29.)

- HAMILTON (H.-C.), MAHER (E.-B.). — The effect of glutamic acid on the behavior of the white rat. (*J. Compar. and Physiol. Psychol.*, 1947, 40, 463-468.)
- MARX (M.-H.). — Effects of excess glutamic acid on learning. (*Amer. Psychologist*, 1946, 1, 273-274.)
- Effects of supranormal glutamic acid on maze learning. (*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1948, 41, 82-92.)
- Relationship between supranormal glutamic acid and maze learning. (*J. Compar. and Physiol. Psychol.*, 1949, 42, 313-319.)
- MUJICA (G.). — Traitement biologique des oligophrénies. (*Communic. I^{er} Congrès Mondial de Psychiatrie*, Paris, 1950.)
- SAPIRSTEN (M.-R.). — Effect of glutamic acid on central action of ammonium ion. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1943, 52, 334-335.)
- STELLAR (E.), MAC ELROY (W.-D.). — Does glutamic acid have any effect on learning ? (*Science*, 1948, 108, 281-283.)
- ZIMMERMAN (F.-T.), ROSS (S.). — Effect of glutamic acid and other amino acids on maze learning in the white rat. (*Arch. Neur. Psychiat.*, 1944, 51, 446-451.)
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DE L'ACIDE GLUTAMIQUE (HISTORIQUE).	15
— Dans l'épilepsie	15
— Dans les oligophrénies diverses	19
— Dans le mongolisme	20
CHIMIE DE L'ACIDE GLUTAMIQUE	23
— Métabolisme général	24
— Métabolisme spécial dans le cerveau	25
— Dosages	31
— Rôle sur la croissance	31
— Effet toxique	33
ESSAIS EXPÉRIMENTAUX DE LABORATOIRE	35
— Action sur le comportement	35
— Action sur les crises convulsives	40
— Action sur les réflexes conditionnés	43
RÉSULTATS CLINIQUES PERSONNELS	45
— Groupe d'enfants internés	46
— Groupe d'enfants témoins	71
— Groupe d'enfants en cure libre	83
— Discussion des résultats	90
— Tableau — Courbes	105
ESSAIS SUR L'EMBRYON	108
— Processus des expériences	108
— Résultats	111
CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	117
— Clinique	117
— Chimie — Physiologie	120
— Expérimentation	126